



Le possibili interconnessioni tra i vari microbioti

Dott. F. Di Pierro

Per quanto tempo si deve somministrare **CRISPACT** nelle donne con HPV?

Quando tento una colonizzazione, ho la speranza di averla ottenuta nell'80-90% delle persone alle quali ho somministrato il batterio dopo circa 3 mesi, quindi l'evento clinico, che è figlio di un evento colonizzante, vuole delle somministrazioni tendenzialmente non inferiori ai 3 mesi. Questo non vuol dire che tutte le pazienti si colonizzeranno alla dodicesima settimana, in quanto ci potranno essere microbioti più accomodanti che determineranno una colonizzazione già dopo 2-3 settimane di terapia con il probiotico, mentre altri più ostici alla colonizzazione in cui avrò bisogno di più tempo. Siccome ognuno di noi lavora su coorti di pazienti, ho necessità di trattare per almeno 3 mesi per essere sicuro che l'80-90% di loro sia stato realmente colonizzato, in quanto la risposta alla colonizzazione varia da individuo ad individuo. Quindi direi che quello è il tempo minimo per sperare di ottenere un effetto clinico. Effetti clinici che si possono osservare prima possono essere legati al caso, oppure ad eventi di colonizzazione anticipata.

Come mai con l'utilizzo di rifaximina spesso si ha la percezione di controllare lo stato di disbiosi molto meglio rispetto all'utilizzo di antibiotici sistemici?

La rifaximina è un antibiotico non assorbito, quindi tutta la dose che viene assunta si ferma solo nel lume intestinale, terminando il suo percorso nel colon dove impatterà con il suo meccanismo di devastazione di varie specie batteriche. Nell'arco di pochi giorni, si può arrivare ad una riduzione della carica batterica anche dell'80%, cosa che non si può ottenere con nessun altro antibiotico. L'amoxicillina-acido clavulanico a livello duodenale ad esempio viene assorbita, e quindi solo tracce di questa arriveranno ad impattare a livello del colon. Quindi la rifaximina è proprio perché manca di assorbimento che riesce ad avere questo comportamento. Siccome non si arriva mai a sterilizzare un individuo, i cloni di batteri rimasti tendenzialmente riproliferano. Questo però vuol dire che chi assume la rifaximina solitamente la prende a cicli, in quanto è semplicemente un continuo abbassare la bacterial load dopo che questa si è rialzata. Quindi soggetti che hanno una grande sensibilità a problematiche come il meteorismo per esempio e patiscono quindi il valore assoluto in termini di batteri, patendo quindi la loro capacità fermentativa, sentono benessere semplicemente quando abbatto la bacterial load con un antibiotico locale. Questo è il motivo per cui sembra che si riduca la disbiosi utilizzando la rifaximina.

È corretto somministrare un probiotico post-somministrazione di rifaximina?

Le linee guida dicono che dopo la rifaximina andrebbe utilizzato comunque un probiotico, perché si è abbattuta la carica batterica totale e quindi nel tempo a seguire sarebbe opportuno alzare almeno la carica in probiotici, potendo così produrre nel tempo un certo tipo di eubiosi. Dal punto di vista della compliance però è poco valido, perché per il paziente questo vuol dire assumere 7-10 giorni di antibiotico e poi 10-15 giorni di probiotico. Diventa vantaggiosa invece, avendo un probiotico resistente alla rifaximina, cioè *B. longum* W11 contenuto in **BOWELL**, la co-somministrazione, in quanto negli stessi giorni attuo sia una terapia antibiotica con

rifaximina che probiotica. La rifaximina abbatta la bacteria load ma non fa solo questo, in quanto produce inoltre un aumento dei Proteobatteri, che ripartono con maggiore veemenza rispetto ai Gram+. Quindi è sicuramente opportuno dare probiotici, e potendolo fare è meglio dare **Bowell** al fine di co-somministrarlo con l'antibiotico e ridurre la durata della terapia.

Negli anziani con diverticolosi cronica può essere sostituita la rifaximina con **Bowell?**

No, **Bowell** deve essere associato alla rifaximina nella diverticolosi, non utilizzato da solo. Ha senso la monoterapia in altre problematiche come la stipsi, ci sono infatti tre trial su **BOWELL** nell'IBS sottotipo stipsi, oppure nella stipsi dovuta alla riduzione dell'intake alimentare. Quindi nella diverticolosi cronica **Bowell** gioca un ruolo solo in add-on alla rifaximina.

È fondamentale fare l'analisi del microbiota endometriale per vedere eventuali disbiosi che vanno ad influenzare sia la possibilità d'impianto che quindi la fertilità?

Sarebbe opportuno poterlo fare, il problema è che l'analisi del microbiota endometriale è una cosa difficile da farsi ed è facile che il risultato del microbiota endometriale analizzato sia solo frutto di contaminazioni da parte dell'operatore. Quindi ad oggi non siamo in grado di utilizzare l'analisi del microbiota endometriale con questo scopo, cioè d'intercettare una singola paziente a rischio d'infertilità. Devo dire che non è un grosso problema, in quanto il microbiota endometriale è costruito soprattutto dal microbiota vaginale attraverso la via ascendente, e diversi autori sostengono che è sufficiente l'analisi del microbiota vaginale, in quanto s'intercettano donne a rischio di avere un microbiota endometriale disbiotico, proprio perché questo microbiota disbiotico ce l'hanno le donne con un microbiota vaginale disbiotico. Quindi se si vogliono semplicemente intercettare donne a rischio è più corretto farlo con l'analisi del microbiota vaginale. Ci sarà una piccola quota di donne comunque che ha un microbiota vaginale eubiotico ed endometriale disbiotico, ma sono quelle in cui la via più aperta è quella dal cavo orale. Però, il grosso delle donne con microbiota endometriale disbiotico lo sono per un'anomalia disbiotica vaginale. In quelle poche donne quindi in cui non c'è rispondenza, ha senso andare a valutare la seconda fonte di batteri per il microbiota endometriale, cioè il microbiota orale, lavorando su questo con ceppi come *S. salivarius K12*, cioè **Bactoblis**.

In una donna con una storia di cistiti e vaginiti ricorrenti, dove non c'è la possibilità di fare un test fecale o vaginale, meglio **Crispact o **iNatal Duo**?**

La statistica ci dice che la cistite ricorrente correla sicuramente con le disbiosi vaginali ed intestinali. Il concetto di disbiosi intestinale è però più difficile da intercettare, perché abbiamo più quadri che potrebbero essere in realtà diversi tipi di disbiosi. Quindi direi che il dato più certificato è legato alla donna con vaginosi batterica ricorrente, per cui consiglieri **CRISPACT**, anche perché molti *crispatus* hanno evidenziato un'attività anti *E.coli* diretta. Quindi io, non sapendo che tipo di microbiota vaginale e fecale ho nella mia paziente, tenderei ad utilizzare **Crispact**. Potendolo fare andrei ad effettuare delle analisi più approfondite, perché se la disbiosi è anche molto intestinale, l'utilizzo di specie come *Enterococcus faecium*, che hanno un comportamento antagonista verso molti patogeni della vescica, potrebbe essere d'aiuto.

Quando utilizzare **Bactoblis e quando **Carioblis**?**

Se ipotizzo una disbiosi orale, quindi in un microbiota primario, che mi produce un quadro di disbiosi secondaria ad esempio a livello endometriale, in una donna verso la quale sto finalizzando il mio approccio alla fertilità, allora utilizzo **BACTOBLIS**, in quanto il ceppo K12 ha

sicure dimostrazioni importanti verso quei ceppi che possono traslocare nell'ambiente endometriale. Se invece io voglio in qualche modo garantire un'eubiosi buccale nel bambino, siccome il trapianto di microbiota la mamma lo fa al bambino per tutti i suoi microbioti, trapianterà il suo microbiota orale e costruirà così il microbiota orale del bambino. Nel microbiota orale del neonato, il grosso problema non sono i patogeni come *Aggregatibacter* o *Prevotella*, ma sono i *mutans* e i *sobrinus* che iniziano a risiedere nel cavo orale, e quando il bimbo farà la prima dentizione produrranno carie. Quindi, in una condizione di fertilità e con gravidanza che procede bene, io utilizzerei **CARIOBLIS**, perché il problema può essere che dopo che il bambino è stato partorito vivrà di un trasferimento microbico dalla bocca della madre, contenente possibilmente *mutans* e *sobrinus*. In questo caso, io produrrò un bambino che ha un'alta cariorecettività. Se invece io devo andare a preservare una condizione di fertilità, quindi non siamo in prossimità di un parto ma stiamo cercando di avere una gravidanza, e io ipotizzo che il suo microbiota orale possa costruire microbioti secondari poco recettivi all'impianto dell'embrione, allora utilizzo Bactoblis.

Per migliorare le infezioni delle basse vie respiratorie, agendo sul microbiota orale, è meglio Bactoblis o Carioblis?

Lo spettro più largo d'azione ce l'ha sicuramente il ceppo K12, quindi sulla base di questa informazione sceglierei **BACTOBLIS**.