

FERRARA, 22 MAGGIO 2015

RIDOTTO TEATRO COMUNALE  
Cso Martiri della Libertà

LE INFEZIONI DEL BASSO  
TRATTO UROGENITALE  
FEMMINILE



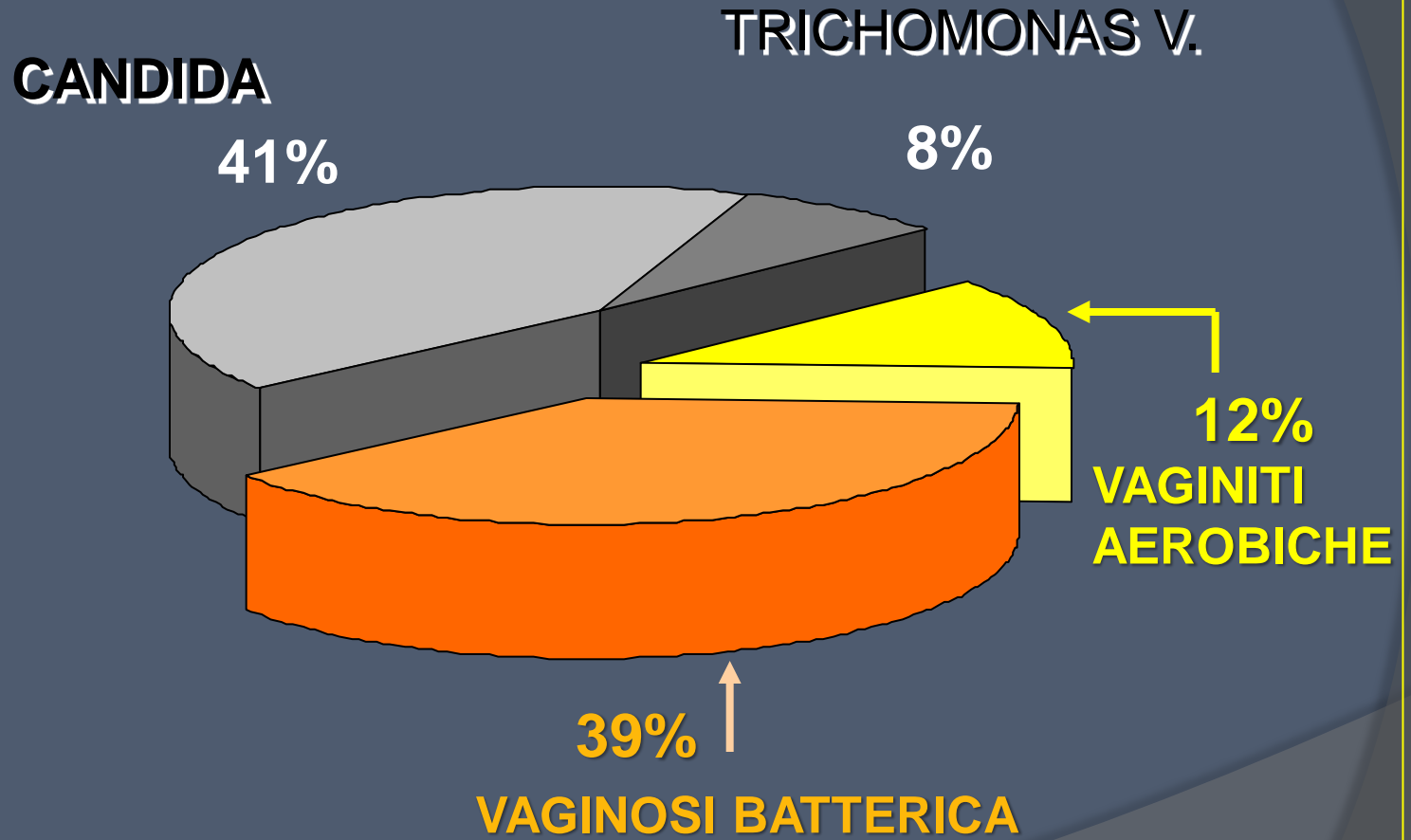
FERRARA 22 MAGGIO 2015  
RIDOTTO DEL TEATRO COMUNALE

**FERMENTI LATTICI  
TINDALIZZATI: NUOVE  
OPPORTUNITA' TERAPEUTICHE  
NEL TRATTAMENTO DELLE  
VAGINITI**



**DOTT.SSA CLAUDIA GUARALDI**  
U.O.C. OSTETRICIA E GINECOLOGIA  
VALDAGNO (VI)

# VAGINITI



# NORMALE FLORA MICROBICA NELLE DONNE IN ETA' FERTILE

- Lattobacilli
- S. epidermidis
- Difteroidi
- Peptostreptococchi
- Bacteroides spp.
- E. coli
- G. vaginalis
- Candida spp.
- altri

L'ecosistema vaginale è costituito da una flora lattobacillare, con ceppi produttori di acido lattico e perossidasi, tra i quali domina il *Lactobacillus acidophilus*, e da numerose altre specie batteriche

# Ruolo protettivo della flora di Doderleïn

I lattobacilli mettono in atto una serie di meccanismi per svolgere un effetto protettivo a difesa della mucosa vaginale dall'aggressione dei microbi patogeni

**Inibizione dell'adesione dei patogeni**

**Inibizione della crescita dei patogeni**

**Inibizione della moltiplicazione dei patogeni**

La diminuzione  
della presenza di lattobacilli  
e dell' azione antagonista contro i germi patogeni...



...favorisce l'instaurarsi di infezioni opportunistiche

# PROBIOTICI E INFEZIONI UROGENITALI

- ❖ Nelle donne in età fertile la maggior parte della flora vaginale è costituita da lattobacilli che possiedono diverse attività antimicrobiche (es produzione di acido lattico, batteriocine etc) a protezione dell'ecosistema urogenitale ed un'alterazione di questa microflora con sostituzione dei lattobacilli con batteri patogeni coliformi od altri patogeni è alla base delle infezioni urogenitali.
- ❖ Le infezioni urogenitali (vaginosi batterica, vaginiti, infezioni da funghi e infezioni urinarie) sono fra le più diffuse cause di visita ginecologica nel mondo e ci sono evidenze scientifiche che dimostrano che i probiotici possono avere un qualche impiego nel loro trattamento.
- ❖ Inoltre le infezioni urogenitali originano molte volte dal tratto gastrointestinale con patogeni che infettano per via ascendente, partendo dall'ano, la vagina e la vescica, per cui, poiché intestino e tratto urogenitale sono strettamente correlati, la salute dell'intestino può influenzare la vagina e la vescica.

# PROBIOTICI E INFEZIONI UROGENITALI

- ❖ **La capacità dei lattobacilli di colonizzare la mucosa vaginale dipende dalla via di somministrazione e dalla capacità di adesione alle cellule epiteliali vaginali: sia la somministrazione per via topica, con capsule vaginali, sia quella orale si sono dimostrate efficaci per la colonizzazione vaginale dei lattobacilli. La somministrazione per via orale in particolare deve riuscire a portare lattobacilli vivi fino al retto dove, per ascensione, poi i lattobacilli colonizzerebbero la vagina. Perciò i lattobacilli devono avere resistenza all'acidità gastrica e mantenersi intatti per tutto l'intestino per poter essere funzionali**



# PROBIOTICI E INFEZIONI UROGENITALI

I lattobacilli utilizzati per la prevenzione e/o trattamento delle infezioni urogenitali devono avere:

- ❖ **Adeguate attività antibatteriche, prima fra tutte la capacità di mantenere un ambiente acido vaginale ( $\text{pH} < 4,5$ ), che consente la replicazione dei lattobacilli e la produzione di altre sostanze antibatteriche quali l'acido lattico, il perossido di idrogeno e la batteriocina.**
- ❖ **Offrire protezione nei confronti delle infezioni urogenitali producendo biosurfattanti in grado di ridurre la crescita dei microrganismi patogeni inibendo l'adesione dei batteri alle cellule epiteliali del tratto urogenitale.**
- ❖ **Co-aggregarsi con i patogeni bloccando l'adesione o spiazzando l'adesione dei microrganismi patogeni alle cellule epiteliali vaginali. In queste zone di aggregazione i lattobacilli concentrerebbero poi la produzione di sostanze nocive verso ad esempio la Candida o la Gardnerella vaginalis.**



# PROBIOTICI

- Il Ministero della Salute definisce probiotici: *“quei microrganismi che si dimostrano in grado, una volta ingeriti in adeguate quantità, di arrivare vivi e attivi nell'intestino e di esercitare funzioni benefiche per l'organismo”*.
- Linee Guida Ministero Salute Rev. 2012 e 2013

**PREBIOTICI:** Secondo la definizione del Ministero della Salute i prebiotici sono sostanze non digeribili di origine alimentare che, quando sono assunte in quantità adeguata, favoriscono selettivamente la crescita e l'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale o che vengono assunti insieme al prebiotico.

I prebiotici sono fondamentalmente fibre alimentari solubili che si trovano nella frutta e nella verdura..

**ALIMENTO SIMBIOTICO:** L'associazione di un probiotico con alimenti prebiotici, la cui azione è sinergica sulla salute umana.

Questi nuovi alimenti, oltre a stimolare selettivamente la crescita e/o il metabolismo di ceppi microbici utili per la salute dell'ospite, determinano nell'intestino un aumento della sopravvivenza e della colonizzazione dei microrganismi probiotici presenti nel prodotto.

Oggi, affinché possa essere definito probiotico, un batterio deve possedere un certo numero di caratteristiche e proprietà specifiche, riassumibili nei seguenti punti:

- Deve essere normalmente presente nel nostro intestino.
- Deve essere sicuro per l'impiego nell'uomo.
- Deve avere origine umana.
- Non deve essere portatore di antibiotico-resistenze acquisite e/o trasmissibili.
- Deve resistere all'azione digestiva di succo gastrico, enzimi intestinali e sali biliari.
- Deve essere in grado di aderire alle cellule intestinali e colonizzarle.
- Deve avere un effetto benefico per la salute umana, grazie all'antagonismo nei confronti di microorganismi patogeni e alla produzione di sostanze antimicrobiche.
- Essere attivo e vitale a livello intestinale in quantità tale da giustificare gli eventuali effetti benefici osservati in studi di efficacia.
- Deve avere vitalità verificabile e stabilità di conservazione.
- Deve essere in grado di persistere e moltiplicarsi nell'intestino umano.
- Non deve dare reazioni immunitarie o altrimenti nocive.

## **1. PROBIOTICI**

**Indicazioni per l'uso negli alimenti e negli integratori alimentari di microrganismi probiotici (batteri e/o lieviti), tradizionalmente utilizzati per l'equilibrio della flora intestinale**

### **1.1. Caratteristiche dei microrganismi che possono essere utilizzati negli alimenti e negli integratori alimentari**

I microrganismi che possono essere impiegati negli alimenti e negli integratori alimentari devono soddisfare i seguenti requisiti:

- a) essere usati tradizionalmente per integrare la microflora (microbiota) intestinale dell'uomo.
- b) essere considerati sicuri per l'impiego nell'essere umano. A questo scopo, un utile riferimento è rappresentato dai criteri definiti dall'EFSA sullo status di "QPS" ("Presunzione Qualificata di Sicurezza"). In ogni caso, oltre agli eventuali ulteriori parametri che l'EFSA considererà opportuno introdurre, i microrganismi usati per la produzione di alimenti non devono essere portatori di antibiotico-resistenza acquisita e/o trasmissibile
- c) essere attivi a livello intestinale in quantità tale da moltiplicarsi nell'intestino (vedi sezione "Quantità di microrganismi").

### **1.2 Identificazione della specie e del ceppo**

Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, la quantità minima sufficiente per ottenere una temporanea colonizzazione dell'intestino da parte di un ceppo di fermento lattico è di almeno  $10^9$  cellule vive per ceppo e per giorno. La porzione di prodotto raccomandata per il consumo

### **1.3 Quantità di microrganismi**

#### **1.4 Sicurezza dei probiotici**

L'uso di un nuovo ceppo microbico, sia pure appartenente ad una specie già impiegata, richiede una nuova valutazione della sicurezza e dell'efficacia.

### **1.5 Indicazioni d'uso**

*"Favorisce l'equilibrio della flora intestinale"*

**Min. Salute maggio 2013**

# BATTERI PROBIOTICI

## LATTOBACILLI:

- Acidophilus
- Jensenii
- Crispatus
- L. Gasseri
- Amylovorus
- Rhamnosus
- Reuteri
- Casei
- Salivarium
- Bulgaricus

## BIFIDOBATTERI:

- Longum
- Bifidum
- Breve
- Infantis
- Adolescentis
- Lactococcus lactis

## BATTERI :

- Enterococcus fecalis
- Bacillus subtilis

## LIEVITO:

- Saccharomices boulardi

# ***NUOVO CONCETTO:***

Genes Nutr (2011) 6:261–274  
DOI 10.1007/s12263-011-0218-x

REVIEW

## **The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept)**

**Valentina Taverniti · Simone Guglielmetti**

# PROBIOTICI

- Inserendo il termine “*probiotics*” in Google internet search al 2011, avevamo circa 6 milioni di risultati oggi 12.400.000
- In PubMed rispettivamente 7.500 referenze scientifiche oggi 12.457
- Questo interesse , che ha prodotto anche un grande giro d'affari, si basa sull'utilizzo per la salute umana, di probiotici quindi microorganismi vivi ed attivi che hanno un beneficio di salute per l'ospite.



# PROBIOTICI

- Il meccanismo sotteso all'effetto dei probiotici è generalmente attribuito all'interazione dei probiotici con altri microorganismi (sia patogeni che membri del normale microbioma) o all'interazione fra probiotici e cellula ospite
- Il principale tipo di interazione dipende dalla vitalità delle cellule probiotiche, che possono vivere e riprodursi anche nell'ospite, colonizzandolo

# PROBIOTICI

- In primo luogo la competizione con gli altri microorganismi: per i nutrienti o per i siti di adesione; la diretta inibizione di certi microorganismi (produzione di molecole antimicrobiche); l'aumentata crescita di componenti di un microbiota sano.
- Di contro l'interazione fra le cellule microbiche e l'ospite dipendono non dalla vitalità del microorganismo ma dalla capacità delle cellule umane di riconoscere determinati componenti del batterio o suoi prodotti, dando origine a risposte che coinvolgono il tessuto linfatico associato alle mucose e perciò il sistema immunitario

# PROBIOTICI E...

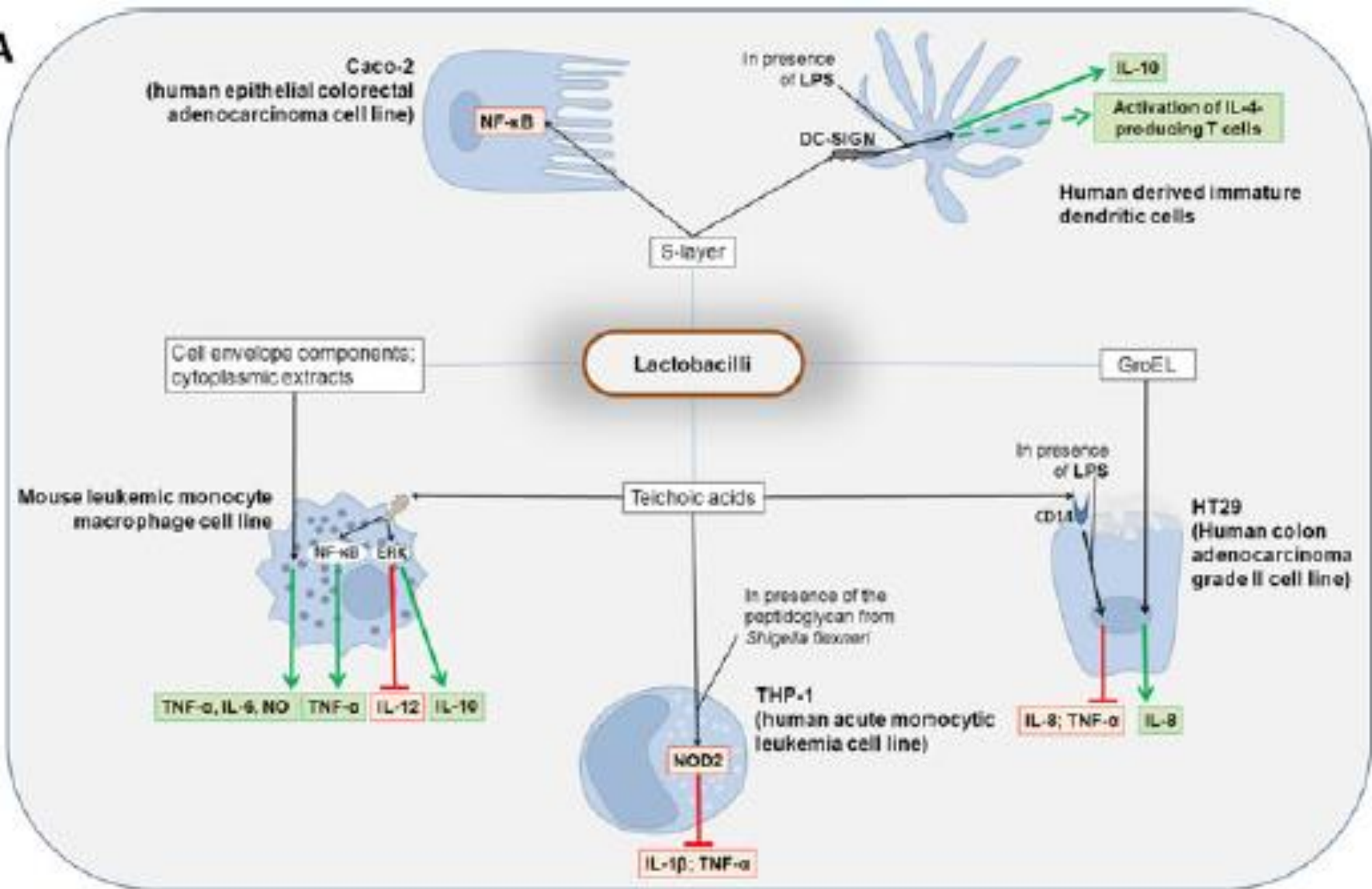
- In realtà diversi studi scientifici stanno dimostrando che non solo i microorganismi vivi ma anche microorganismi non vitali possono avere effetti positivi sulla salute dell'ospite
- Inoltre somministrare microorganismi vivi con sistemi immunitari danneggiati, può essere pericoloso perchè può, invece di diminuire, aumentare al risposta immunitaria, e compromettere la barriera mucosale facendo riconoscere come self organismi che invece non lo sono; ciò non potrebbe succedere coi batteri inattivati.

# PROBIOTICI INATTIVATI

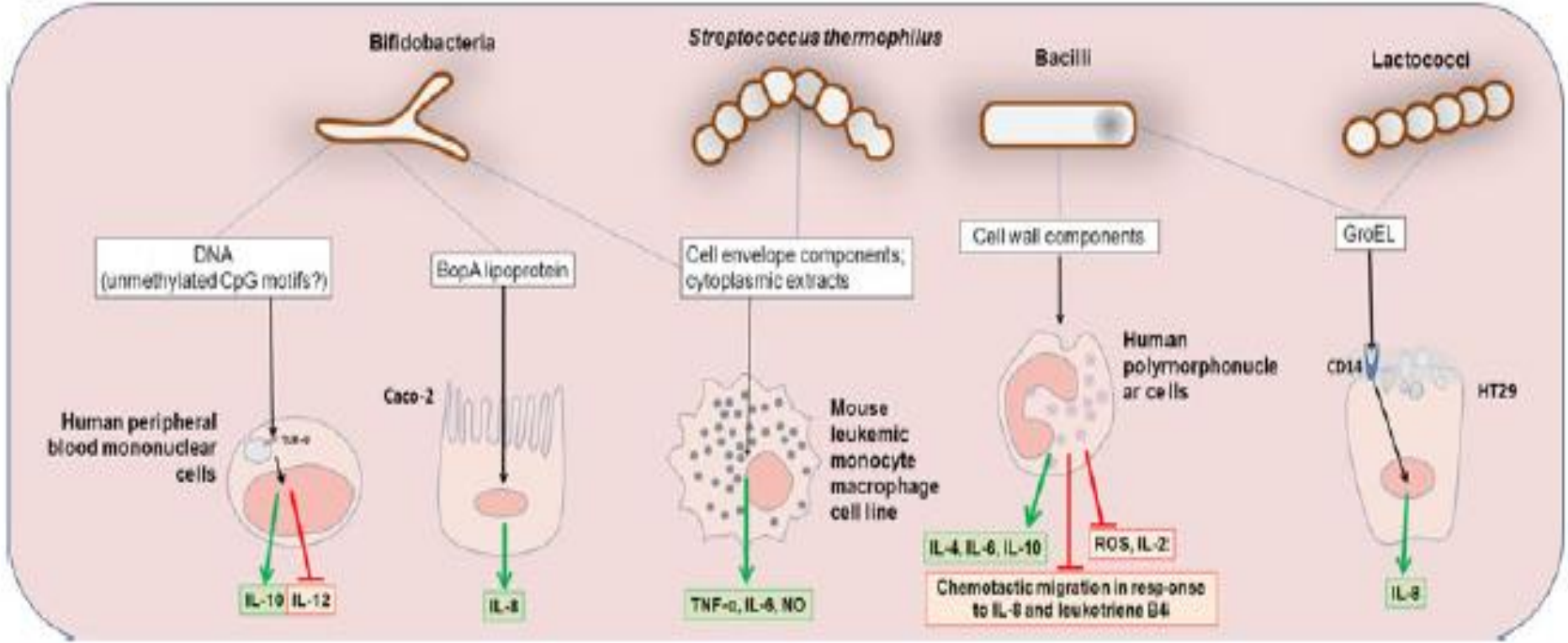
- Sono stati condotti diversi studi pubblicati in letteratura, in cui si andava ad analizzare se permaneva l'effetto positivo di un probiotico una volta che questo era stato inattivato: si è visto che molte volte l'effetto permaneva o era addirittura maggiore a seconda però del metodo di inattivazione utilizzato che è un punto critico nell'utilizzo di questi probiotici (es. calore, UV, etc)

# PROBIOTICI INATTIVATI

- Inoltre i probiotici inattivati sembrano mantenere la capacità di mediare lo switch fra Th1 e Th2 mediando la risposta immunitaria e avendo un ruolo nelle allergie
- L'attività immunomodulatoria è probabilmente mediata da componenti strutturali della cellula, in particolare della parete cellulare e del citoplasma

**A**

B



A e B tratte da Valentina Taverniti • Simone Guglielmetti ; Genes Nutr (2011) 6:261–274  
DOI 10.1007/s12263-011-0218-x



# PARAPROBIOTICI

- I PARAPROBIOTICI perciò si potrebbero definire come cellule batteriche non vitali (intatte o lisate) o estratti di cellule che quando somministrate nelle adeguate quantità sia per via orale che topica ad umani ed animali conferiscono un beneficio all'ospite”
- Παρά come prefisso è stato scelto per il suo significato di atipico o a fianco di .. In modo da indicare similitudini e differenze con la definizione tradizionale di probiotico

# PARAPROBIOTICI: BATTERI TINDALIZZATI

- I batteri tindalizzati sono dei ceppi che sono stati sottoposti ad un particolare trattamento termico che li ha “inattivati”, quindi resi incapaci di metabolizzare e riprodursi.
- La loro attività pertanto non è riconducibile alla possibilità di generare nuova progenie e di colonizzare direttamente un sito fisiologico; il riferimento quindi all'unità di misura in UFC/g è relativo alla concentrazione di partenza della coltura che viene sottoposta a tindalizzazione.

# PARAPROBIOTICI: BATTERI TINDALIZZATI

- ◉ **COME SI OTTIENE UN FERMENTO TINDALIZZATO?**
- ◉ I batteri tindalizzati sono dei ceppi sottoposti ad un **peculiare trattamento termico: la tindalizzazione o sterilizzazione frazionata.**
- ◉ La tindalizzazione è una tecnica di sterilizzazione a mezzo di calore umido: questo processo industriale è articolato in cicli termici successivi. La materia prima viene portata alla temperatura di 80-100°C per 30', dopodiché viene lasciata raffreddare e mantenuta alla temperatura di 25-30°C per le 24 ore seguenti. Vengono successivamente effettuati altri due cicli con gli stessi parametri, portando a 100° e lasciando raffreddare a temperatura ambiente per 24 ore.

# PARAPROBIOTICI: BATTERI

## TINDALIZZATI

- Esperienze consolidate nel loro uso, seppur recente, dimostrano che il loro apporto costituisce una “base” su cui, a livello intestinale, si va a ricostituire un substrato adatto alla ricolonizzazione della flora simbiotica e contemporaneamente si assiste ad un contrasto dell’insediamento e dello sviluppo di tutti i ceppi patogeni o dannosi.
- Ciò sembra possibile a causa delle macromolecole che costituiscono le pareti cellulari batteriche dei tindalizzati (Batteriocine) e quelle provenienti dal loro citoplasma (DNA, proteine enzimatiche, vitamine, ecc.) che svolgono un’azione di sostegno e di stimolo verso la proliferazione di cellule batteriche benefiche, mentre contrastano lo sviluppo di quelle nefaste.
- Si assiste pertanto, a livello fisiologico, agli stessi effetti dell’uso dei classici probiotici “viventi” come la migliorata funzionalità intestinale, lo stimolo del sistema immunitario, l’aumento dello stato generale di benessere.

# PARAPROBIOTICI: BATTERI TINDALIZZATI

- ◉ Durante la sua attività, la flora batterica naturalmente presente nel nostro intestino produce una serie di sostanze antibiotico-simili, chiamate batteriocine o peptidi antimicrobici, le quali possono avere, come dimostra una significativa bibliografia scientifica, un effetto inibente sulla crescita di molti batteri patogeni come E. coli, Salmonella, Shigella, Proteus, Pseudomonas, Campylobacter, Yersinia, Listeria, ecc. e su diversi Virus. Tali sostanze sono responsabili di alcuni dei positivi effetti dell'assunzione dei probiotici sulla nostra salute ed alcuni di questi benefici possono essere svolti anche dall'assunzione di batteri non più vivi.
- ◉ I batteri Tindalizzati sono trattati termicamente ed uccisi; essi vengono trattati insieme al loro terreno di coltura, costantemente controllato ed ottimizzato, che contiene anche le sostanze prodotte dal loro metabolismo. Il liofilizzato così ottenuto contiene quindi sia le parti cellulari probiotiche che le sostanze del normale metabolismo dei ceppi (vitamine, glicoproteine, micronutrienti), pertanto può risultare efficace quanto l'apporto degli stessi ceppi vivi nei confronti di varie problematiche salutistiche.

# BATTERI TINDALIZZATI

- Essi quindi possono fare da precursori alla ricolonizzazione successiva di ceppi viventi, ricostituendo le condizioni di substrato necessarie ed ottimali per il successivo insediamento e sviluppo di probiotici.
- Inoltre, i componenti metabolici dei ceppi probiotici Tindalizzati hanno dimostrato di essere in grado di stimolare la secrezione di alcune citochine relative alla risposta immunitaria TH1, come  $\gamma$ -Interferone e Interleuchina 12.
- I probiotici frammentati possono indurre così una alta e rapida produzione di Immunoglobuline (Ig-M e Ig-G); queste possono poi fissare il Complemento e stimolare i macrofagi ad una più efficiente attività fagocitaria verso organismi patogeni.
- Infine, la presenza di probiotici tindalizzati può essere in grado di moderare l'attivazione di TNF- $\alpha$ , i mediatori cellulari per la morte e le trasformazioni cellulari ed i processi infiammatori.

# BATTERI TINDALIZZATI

- Il loro effetto fisiologico è quindi più simile ad un effetto “prebiotico”, in quanto ostacola l’insediamento di germi patogeni, stimola il sistema immunitario e il benessere generale, e facilita l’insediamento di una flora batterica benefica.
- Tutto ciò però con una specificità, efficacia e funzionalità inarrivabile ai classici prebiotici, in quanto la loro assunzione apporta i componenti assolutamente specifici ed esclusivi della presenza e della attività dei ceppi probiotici.
- I ceppi Tindalizzati possono essere pertanto definiti come “SIMBIOTICI”



# BATTERI TINDALIZZATI

## Vantaggi pratici dei “TINDALIZZATI”

- Non c'è più decadimento nel tempo della “carica” batterica del prodotto, in quanto le cellule non sono vitali; insensibilità alla temperatura e all'umidità
- Assenza di costi per lo svolgimento degli studi di stabilità, nessun problema di conformità anche alla scadenza per il mantenimento delle quantità dichiarate in etichetta
- Scadenza del prodotto più lunga, nessun costo aggiuntivo per il sovradosaggio della carica
- Nessun problema di decadimento della carica dovuto al mancato superamento della barriera gastrica
- Non c'è necessità di usare elementi “prebiotici” per supportare il loro attecchimento o di costosi processi tecnologici di “gastroresistenza”
- Non è necessario il mantenimento di una “catena del freddo” durante tutte le fasi di produzione, stoccaggio, vendita e consumo (confezioni pocket)
- Possibilità di miscelarli con tutte le sostanze normalmente utilizzate negli integratori senza rischio di interazioni o abbattimento della carica
- Possibilità di utilizzarli in forma di compresse, masticabili, effervescenti o in soluzione senza perdita di efficacia o di innesto di fermentazioni

# BATTERI TINDALIZZATI

- IMMUNOBLEND ® è una miscela di fermenti lattici tindalizzati, suddivisa tra i ceppi:
  - *Lactobacillus casei*
  - *Lactobacillus acidophilus*
  - *Lactobacillus plantarum*
  - *Streptococcus termophilus*
- **Questa miscela di batteri tindalizzati, ha dimostrato in vivo di avere effetti positivi quanto i rispettivi probiotici**
- Come hanno effetto positivo a livello intestinale i batteri tindalizzati possono aiutare a ristabilire la normale flora batterica vaginale e prevenire perciò le vaginiti ricorrenti

# CANDIDA

- La vulvovaginite da Candida , che colpisce fino al 75% delle donne almeno una volta nella vita, in gravidanza risulta essere più frequente,( circa il 29% in uno studio di Guaschino e coll.) ed ancor più nella gravidanza affetta da GDM
- Le cause sono da imputare ad un incremento dei livelli di estrogeni e di glicogeno nelle cellule e nel secreto vaginale, che favorisce la crescita del micete. La candida colpisce di solito di più in gravidanza anche per la modificazione dell'ecosistema vaginale e per la ridotta competenza immunitaria cellulare
- L'incidenza della colonizzazione a livello vaginale in gravidanza cresce dal 10% al I trim. al 50% del III trim, con probabilità di essere trasmessa al neonato dal 50-80%

# Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open label pilot randomized controlled trial

Christine L Roberts<sup>1,2\*</sup>, Kristen Rickard<sup>2</sup>, George Kotsiou<sup>3</sup>, Jonathan M Morris<sup>1,2</sup>  
Abstract

**Background:** Although the connection between ascending infection and preterm birth is undisputed, research focused on finding effective treatments has been disappointing. However evidence that eradication of *Candida* in pregnancy may reduce the risk of preterm birth is emerging. We conducted a pilot study to assess the feasibility of conducting a large randomized controlled trial to determine whether treatment of asymptomatic candidiasis in early pregnancy reduces the incidence of preterm birth.

**Results:** Of 779 women approached, 500 (64%) participated in candidiasis screening, and 98 (19.6%) had asymptomatic vaginal candidiasis and were randomized to clotrimazole or usual care. Women were not inconvenienced by participation in the study, laboratory testing and medication dispensing were problem-free, and the follow-up rate was 99%. There was a tendency towards a reduction in spontaneous preterm birth among women with asymptomatic candidiasis who were treated with clotrimazole RR = 0.33, 95%CI 0.04-3.03.

**Conclusions:** A large, adequately powered, randomized trial of clotrimazole to prevent preterm birth in women with asymptomatic candidiasis is both feasible and warranted.

**Trial registration:** Australia and New Zealand Clinical Trials Register (ANZCTR):

ACTRN12609001052224

**Roberts et al. BMC Pregnancy and Childbirth**

**2011,11:18**

Mycoses. 2012 Jul;55 Suppl 3:1-13. doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02185.x.

**Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society.**

Mendling W Brasch J; German Society for Gynecology and Obstetrics; Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics; German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists; German Speaking Mycological Society

**Source**

Vivantes - Klinikum im Friedrichshain and Am Urban, Clinics for Obstetrics and Gynecology, 10249 Berlin, Landsberger Allee 49, Germany.

**Abstract**

*Candida* (C.) species colonize the estrogenized vagina in at least 20% of all women. This statistic rises to 30% in late pregnancy and in immunosuppressed patients. The most often occurring species is *Candida albicans*. Host factors, especially local defense deficiencies, gene polymorphisms, allergic factors, serum glucose levels, antibiotics, psychosocial stress and estrogens influence the risk for a *Candida* vulvovaginitis. In less than 10% of all cases, non-*albicans* species, especially *C. glabrata*, but in rare cases also *Saccharomyces cerevisiae*, cause a vulvovaginitis, often with fewer clinical signs and symptoms. Typical symptoms include premenstrual itching, burning, redness and non-odorous discharge. Although pruritus and inflammation of the vaginal introitus are typical symptoms, only less than 50% of women with genital pruritus suffer from a *Candida* vulvovaginitis. Diagnostic tools are anamnesis, evaluation of clinical signs, the microscopic investigation of the vaginal fluid by phase contrast (400 x), vaginal pH-value and, in clinically and microscopically uncertain or in recurrent cases, yeast culture with species determination.

The success rate for treatment of acute vaginal candidosis is approximately 80%. Vaginal preparations containing polyenes, imidazoles and ciclopiroxolamine or oral triazoles, which are not allowed during pregnancy, are all equally effective. *C. glabrata* is resistant to the usual dosages of all local antimycotics. Therefore, vaginal boric acid suppositories or vaginal flucytosine are recommended, but not allowed or available in all countries. Therefore, high doses of 800 mg fluconazole/day for 2-3 weeks are recommended in Germany. Due to increasing resistance, oral posaconazole 2 × 400 mg/day plus local ciclopiroxolamine or nystatin for 15 days was discussed. *C. krusei* is resistant to triazoles. Side effects, toxicity, embryotoxicity and allergy are not clinically important. A vaginal clotrimazole treatment in the first trimester of pregnancy has shown to reduce the rate of preterm births in two studies. Resistance of *C. albicans* does not play a clinically important role in vulvovaginal candidosis. **Although it is not necessary to treat vaginal candida colonization in healthy women, it is recommended in the third trimester of pregnancy in Germany, because the rate of oral thrush and diaper dermatitis in mature healthy newborns, induced by the colonization during vaginal delivery, is significantly reduced through prophylaxis.** Chronic recurrent vulvovaginal candidosis requires a "chronic recurrent" suppression therapy, until immunological treatment becomes available. Weekly to monthly oral fluconazole regimes suppress relapses well, but cessation of therapy after 6 or 12 months leads to relapses in 50% of cases. Decreasing-dose maintenance regime of 200 mg fluconazole from an initial 3 times a week to once monthly (Donders 2008) leads to more acceptable results. Future studies should include candida autovaccination, antibodies against candida virulence factors and other immunological trials. **Probiotics should also be considered in further studies.** Over the counter (OTC) treatment must be reduced.

# CANDIDA E GRAVIDANZA

- La gravidanza è considerata un fattore favorente le micosi ( come il diabete, l'immunosoppressione), tanto che la candida in gravidanza viene classificata come vulvovaginite complicata (per la presenza di fattori predisponenti) e va trattata perciò con azoli topici per 7-14 gg (il trattamento con fluconazolo non è possibile)

CDC Guidelines 2006 e IDSA 2004

- L'impossibilità di eseguire una terapia per os, i fattori predisponenti presenti in gravidanza ed in gravidanza con diabete gestazionale, ci hanno indotto a cercare altre terapie di supporto alla terapia topica con azoli, per ridurre le recidive da candida in gravidanza.



# LA NOSTRA ESPERIENZA

- OBIETTIVO: valutare l'efficacia della somministrazione di ovuli contenenti Calendula officinalis, ImmunoBlend – miscela di fermenti tindalizzati (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus*), Sunfiber® - fibra di Guar parzialmente idrolizzata (prebiotico), Vitamina E acetato, Acido lattico, Vitamina A palmitato nel migliorare la guarigione e prevenire le recidive della vulvovaginite da candida in una popolazione di gravide.
- GRUPPI DI PAZIENTI:
- Gravide con vulvovaginite acuta da candida, trattate con clotrimazolo topico per 7 giorni
- Gravide con vulvovaginite acuta da candida trattate con clotrimazolo topico per 7 giorni e 10 giorni di terapia con ovuli con fermenti tindalizzati, pausa di 10 giorni e successiva ripetizione di terapia solo con ovuli per altri 10 giorni.
- RECLUTAMENTO: gravide che afferiscono all'ambulatorio gravidanza e che lamentano sintomi da vulvovaginite da candida, e successivamente suddivise random nei vari gruppi.

# LA NOSTRA ESPERIENZA

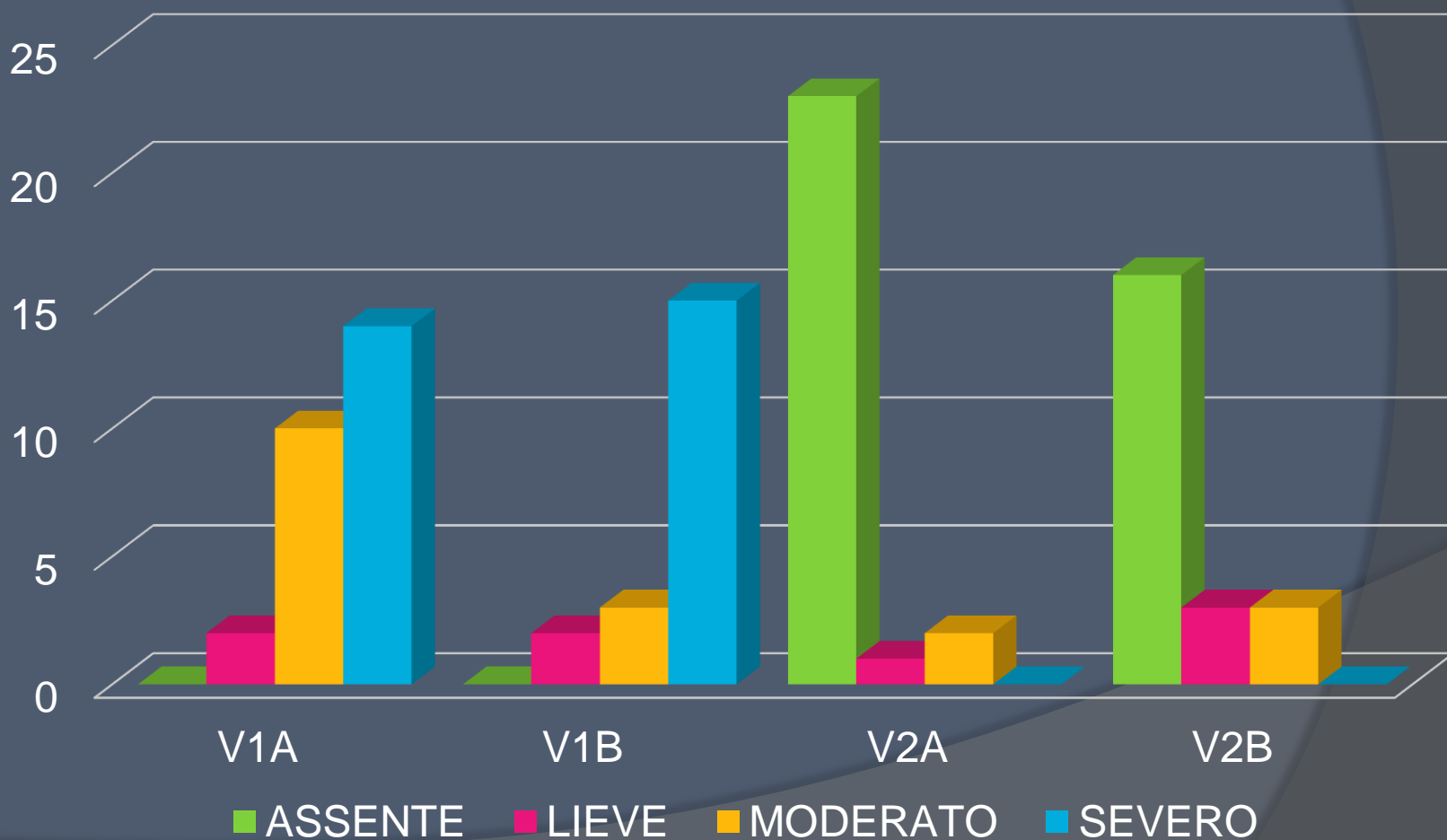
- **VISITA 1:** Viene eseguita **una visita ginecologica** che confermi i segni di vulvovaginite acuta da candida (esame clinico e microscopico a fresco). All'inizio del trattamento per ogni paziente viene calcolato il **Global Symptom Score (GSS)** in modo da documentare la severità di ogni sintomo (e poter poi oggettivare la loro variazione): i sintomi sono prurito, bruciore, leucorrea, eritema , dispareunia che vengono classificati come: severo(punteggio 3 ), moderato (punteggio 2), lieve (punteggio 1 ), assente (punteggio 0).
- Viene consegnata la terapia e dato il successivo appuntamento.
- **VISITA 2 (DOPO 10 GIORNI):** Viene eseguita una **visita ginecologica** che valuti se sono ancora presenti i segni ed i sintomi di vulvovaginite acuta da candida (esame clinico e microscopico a fresco). Il ginecologo da' un giudizio sul risultato della terapia esprimendolo come: guarigione (scomparsa di tutti i segni e sintomi di vulvovaginite ), miglioramento (significativa remissione di tutti i segni e sintomi di vulvovaginite), fallimento (persistenza di segni e sintomi di vulvovaginite).
- Alla fine del trattamento per ogni paziente veniva calcolato il **Global Symptom Score (GSS)** in modo da documentare la severità di ogni sintomo e la loro variazione: i sintomi erano prurito, bruciore, leucorrea, eritema , dispareunia che venivano classificati come: severo(punteggio 3 ), moderato (punteggio 2), lieve (punteggio 1 ), assente (punteggio 0).
- **VISITA 3 (DOPO 40 GIORNI):** Vengono eseguite per verificare solo la presenza di eventuale recidiva che deve essere documentata clinicamente e microscopicamente.
- **VISITA 4 (DOPO 60 GIORNI):** eseguite per verificare solo la presenza di eventuale recidiva che deve essere documentata clinicamente e microscopicamente.

# RISULTATI VISITA 2

ESITO	A N°	%	B N°	%
GUARIGIONE	<b>21</b>	80.8	<b>16</b>	80
MIGLIORAMENTO	<b>3</b>	11.5	<b>3</b>	15
FALLIMENTO	<b>2</b>	7.7	<b>1</b>	5
TOTALE	<b>26</b>	100	<b>20</b>	100

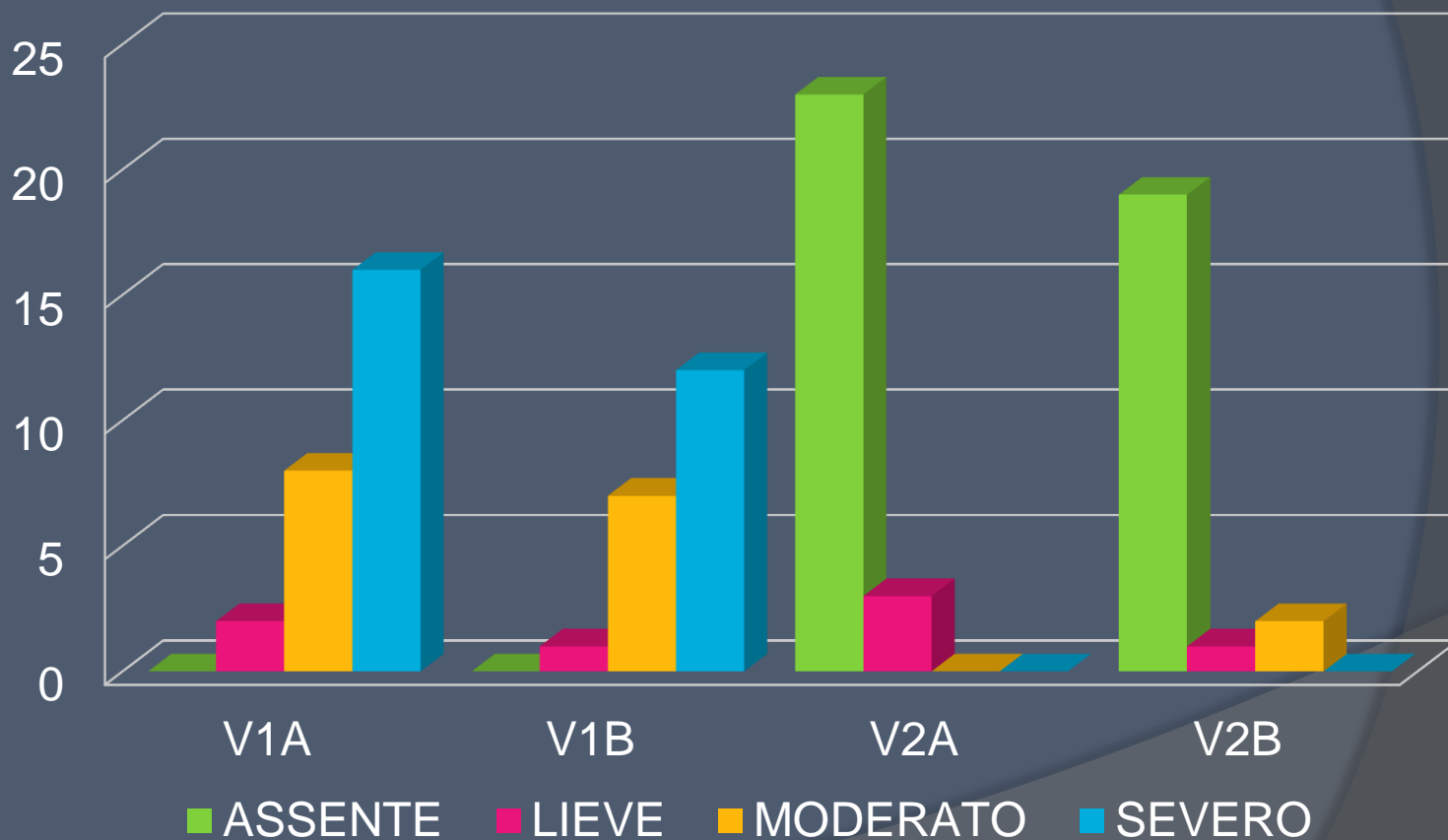
# RISULTATI

## SINTOMO BRUCIORE



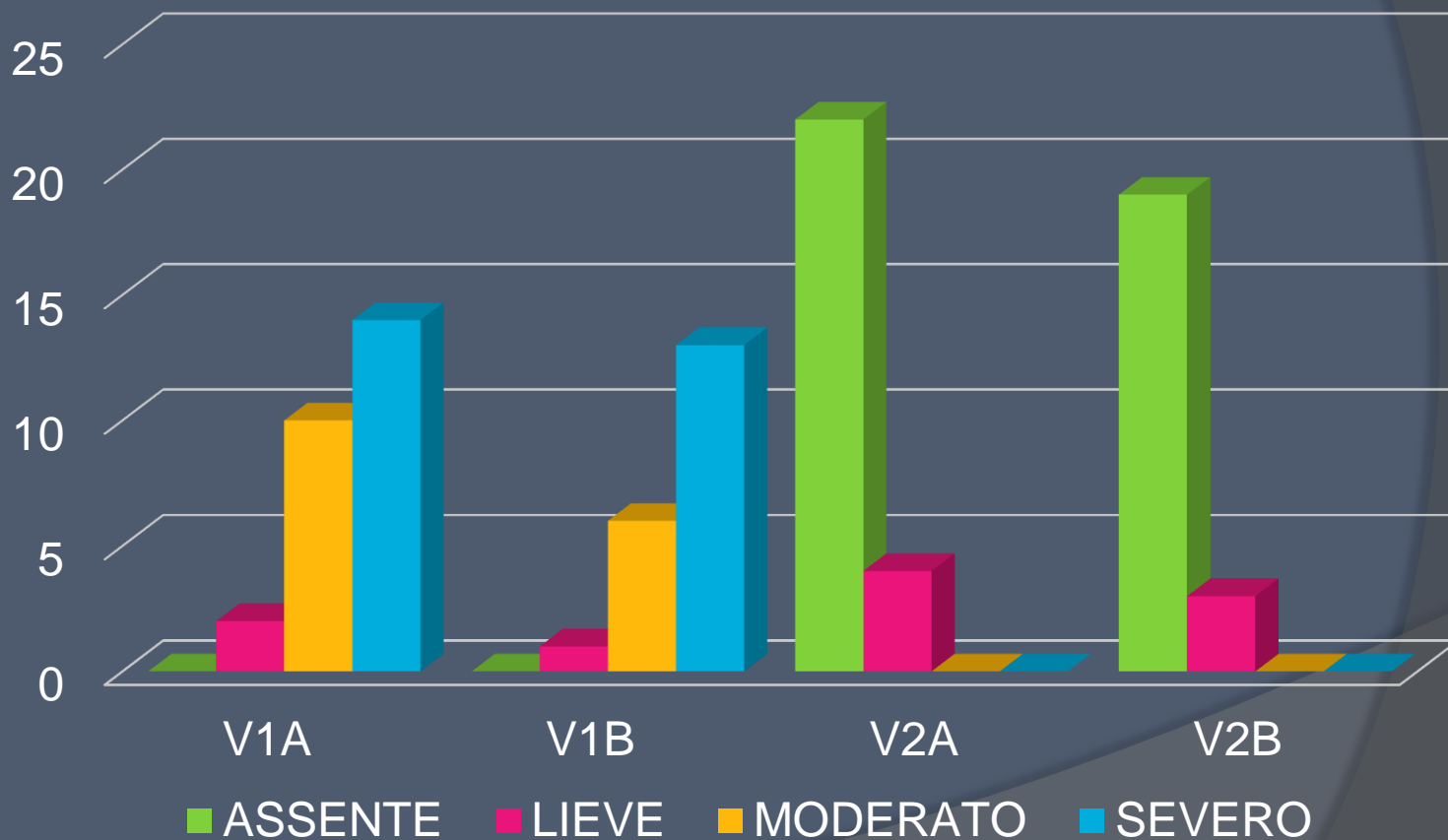
# RISULTATI

## SINTOMO LEUCORREA



# RISULTATI

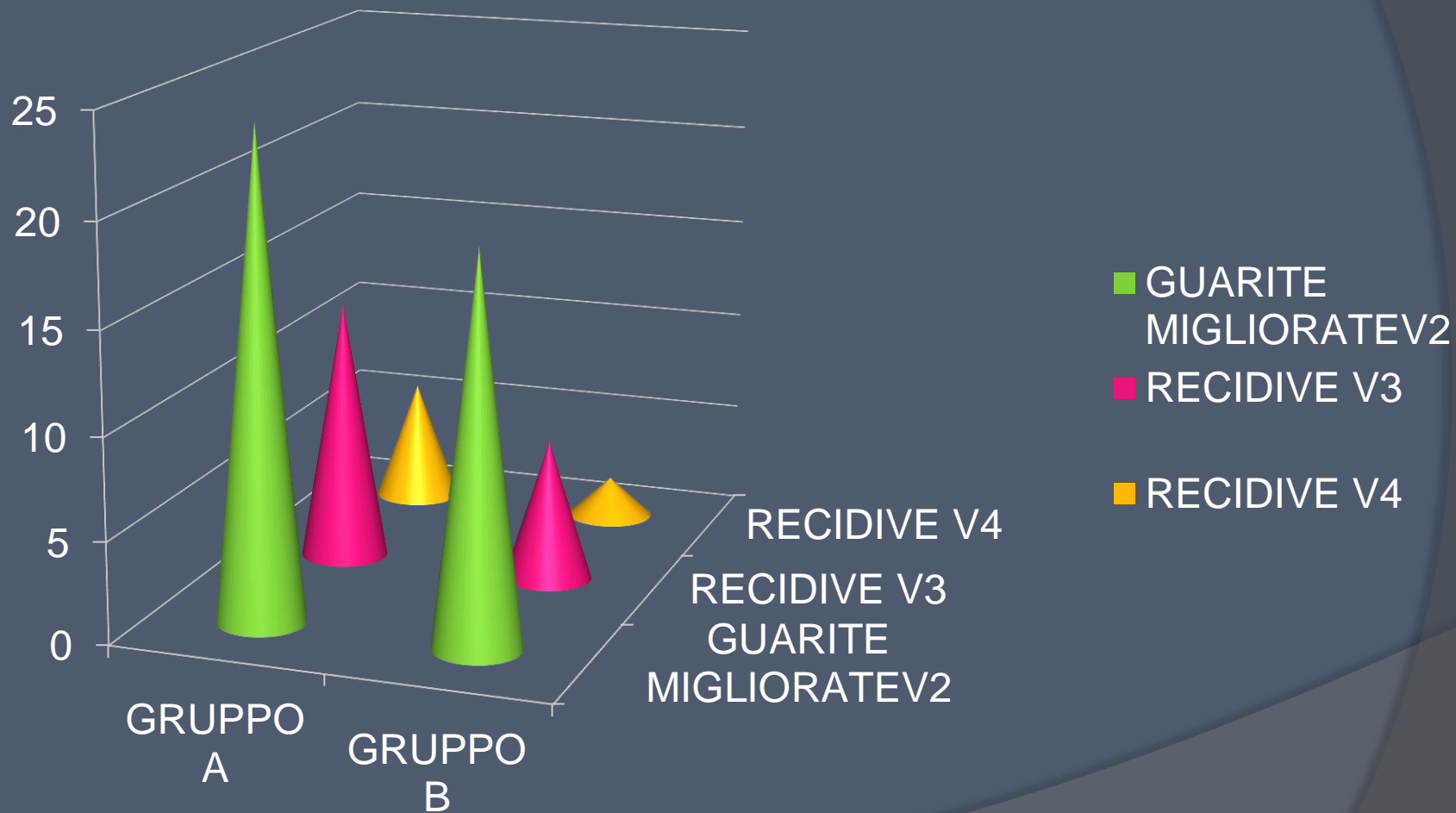
## SINTOMO ERITEMA



# RISULTATI: RECIDIVE

	GUARITE MIGLIORATE V2	RECIDIVE V3	%	RECIDIVE V4	%
A (AZOLI)	24	13	54.1	6	25
B (AZOLI + BATTERI TINDALIZZATI)	19	7	36.84	2	10.5

# RISULTATI: RECIDIVE





# CONCLUSIONI

- Dai primi dati sperimentali, i paraprobiotici possono essere una opportunita' nuova nel ristabilire un adeguato ambiente microbico intestinale e essere utili nel modulare la risposta immunitaria
- Si puo'ad oggi ipotizzare un loro ruolo anche nel ristabilire una normale flora microbica vaginale e prevenire le infezioni recidivanti.



GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE....