

Cistite acuta e ricorrente nella donna: si può risolvere senza antibiotici?

Dott.ssa C. Ligorio

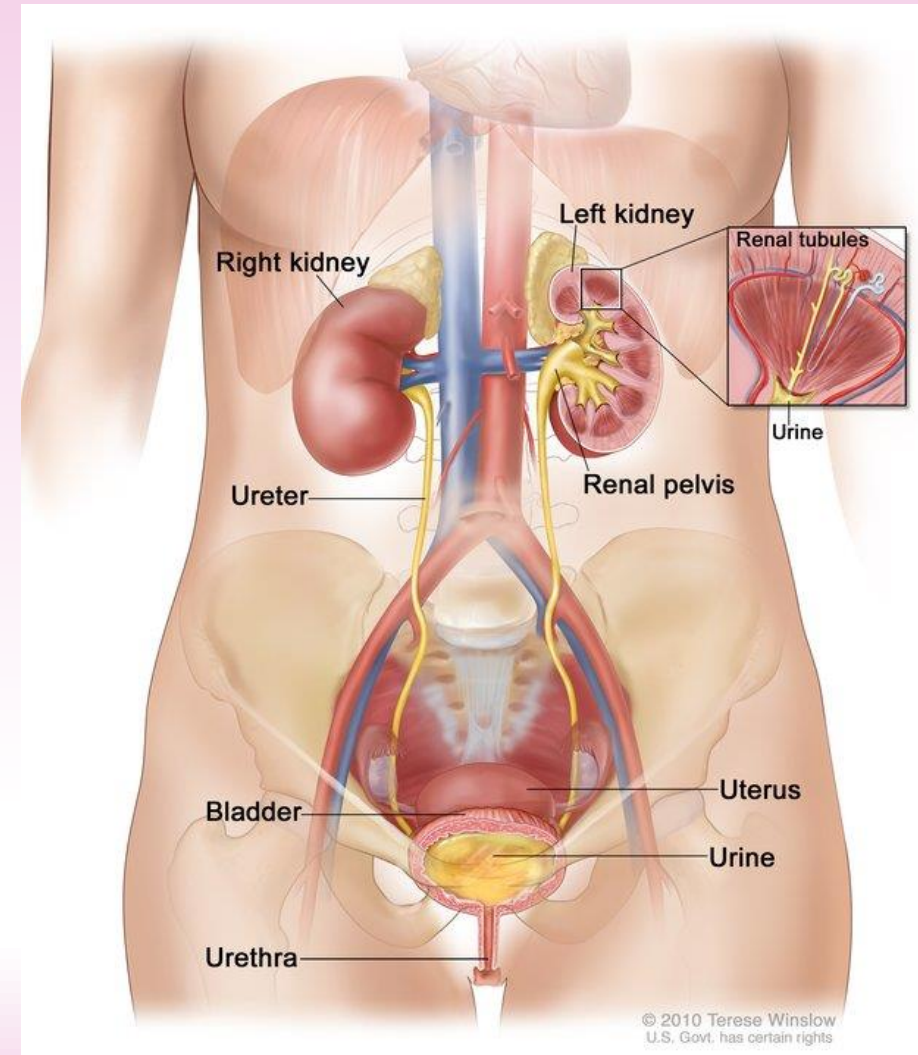
Centro Salute Donna
Azienda USL Ferrara

**OSTETRICIA e GINECOLOGIA
2024**



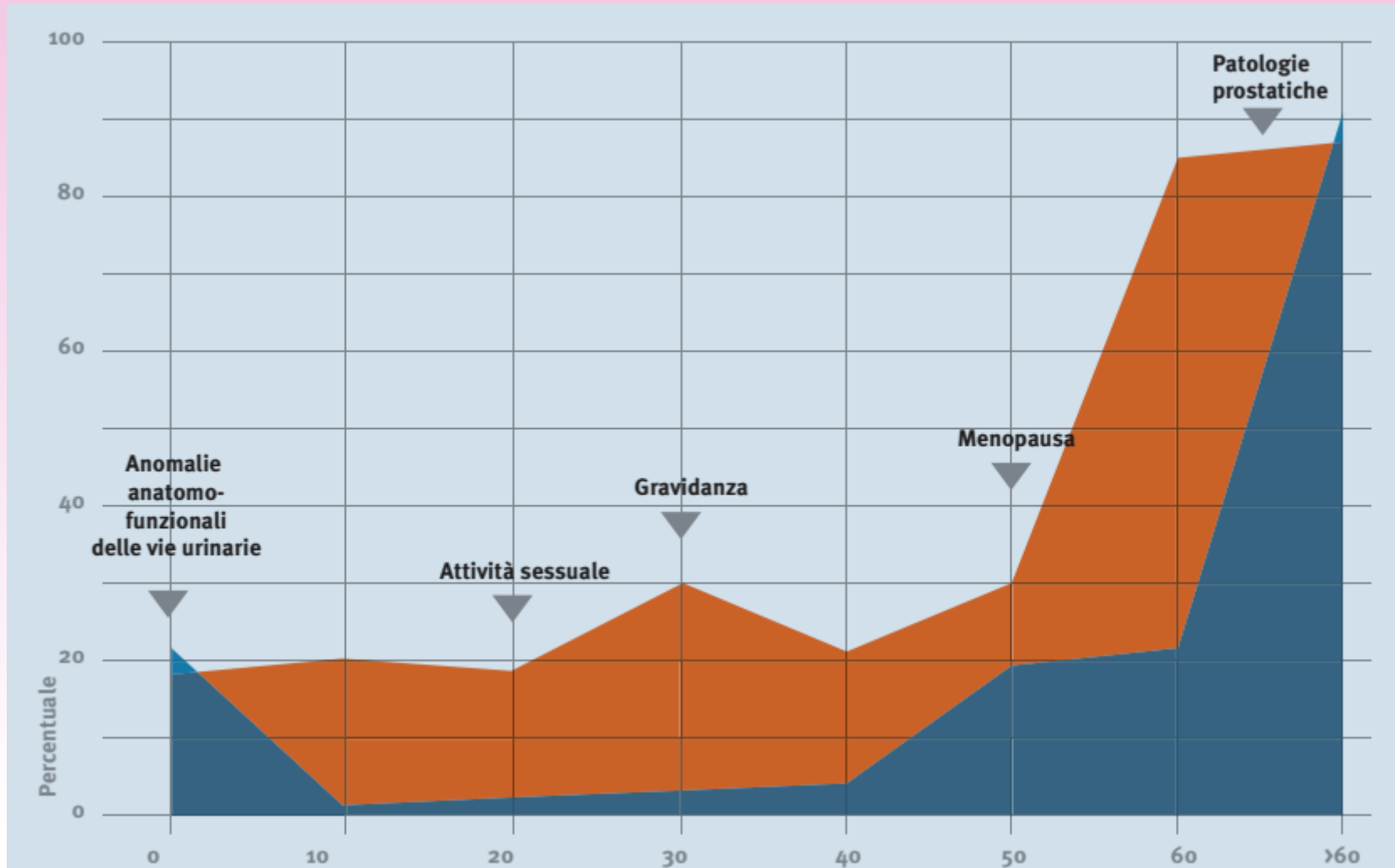
Dimensioni del fenomeno IVU

- Al 2° posto fra le infezioni comunitarie più frequenti, dopo quelle delle vie respiratorie
- Le più frequenti infezioni nosocomiali
- Il principale impegno diagnostico ed eziologico di un laboratorio di batteriologia.



E nelle donne?

- **Maggiore rischio** di IVU per diverse ragioni:
 - anatomiche (uretra più corta)
 - ormonali (carenza di estrogeni es. menopausa/gravidanza, squilibrio tra ecosistema vaginale e microbiota intestinale)
 - stitichezza e cattive abitudini minzionali/igieniche
- Il 50-60% delle donne sviluppa 1 IVU nella vita ed il 10% 1/anno
- Picco tra i 18-24 anni → 1 su 3 ha un episodio di cistite entro i 24
- Tra i 18-39 anni, dopo un 1° IVU → 24% rischio di recidiva a 6 mesi



Donne
Uomini

Zamparini E.
G.Ital. Nefrol. 2012

Durante la senescenza il divario uomo-donna diminuisce a causa delle patologie prostatiche.

Classificazione: diversi sistemi

- Centers of Disease Control and Prevention (CDC)
- Infectious Diseases Society of America (IDSA)
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)
- Food & Drug Administration (FDA)
- Società Italiana Urologia (SIU)
- European Association Urology (EAU)

Presentazione clinica	Definizione
Batteriuria asintomatica	Presenza <u>di almeno 10⁵ CFU/ml del medesimo uropatogeno in due campioni consecutivi di flusso intermedio di urine</u> in pazienti senza alcun segno o sintomo di infezione urinaria.
IVU sintomatiche	Sintomi e segni di IVU e test di laboratorio confermano la diagnosi (batteriuria almeno 10 ⁵ CFU/ml e piuria con almeno 10 globuli bianchi per campione).
IVU non complicate	IVU in tratto urinario normale senza pregresse manovre chirurgiche/cateterismo.
IVU complicate	IVU in presenza di anomalie strutturali o funzionali, pregresso cateterismo o chirurgia, malattie sistemiche come insufficienza renale, diabete, immunodeficienza, pregresso trapianto renale.
Urosepsi	Sepsi generalizzata causata da IVU.

Mod. da: Mody L,
et al. *JAMA*. 2014.

In base a **insorgenza e decorso clinico**:

- **IVU acuta**: episodio acuto, limitato nel tempo, non ricorrente, causata da germi non ospedalieri
- **IVU cronica**: 2 o + IVUnc in 6 mesi o 3 in 1 anno, causata da germi non ospedalieri

In base alla **risposta alla terapia**:

- **Occasionali**
- **Ricorrenti**:
 - recidive (persistenza stesso patogeno)
 - reinfezioni (nuovo germe dopo iniziale sterilizzazione delle urine)
 - superinfezione (nuovo microrganismo si sovrappone al precedente).

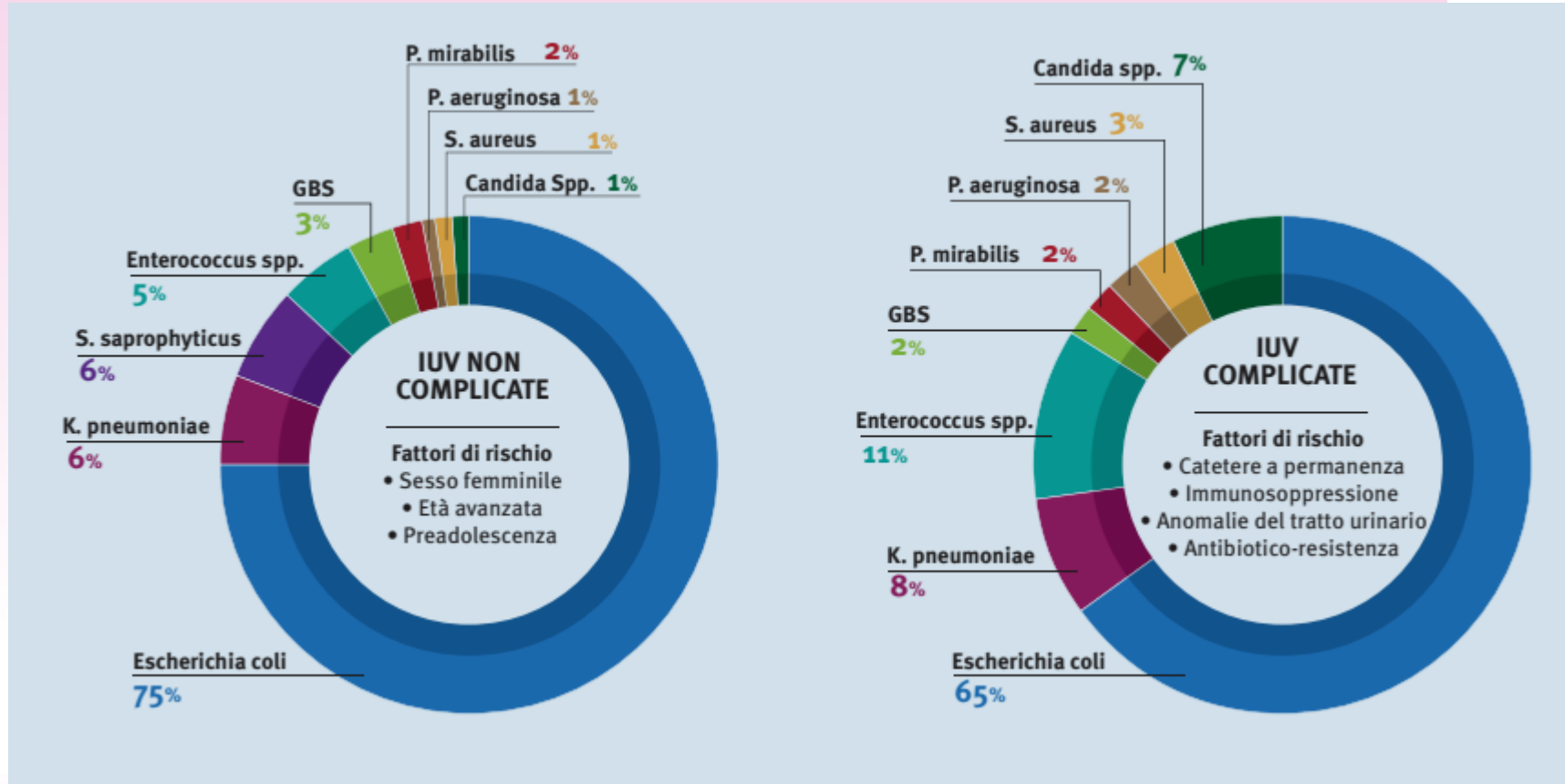
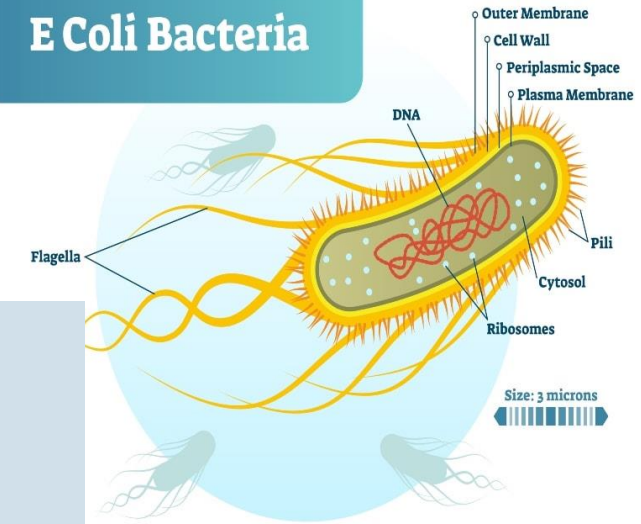
La maggioranza?

- Forme isolate non complicate del tratto urinario *inferiore*, causate dalla risalita di batteri di origine *enterica* che hanno colonizzato la zona periuretrale.
- Ecco perché la > incidenza di infezioni nelle **donne**, a causa delle caratteristiche anatomiche che facilitano la risalita di batteri in vescica.



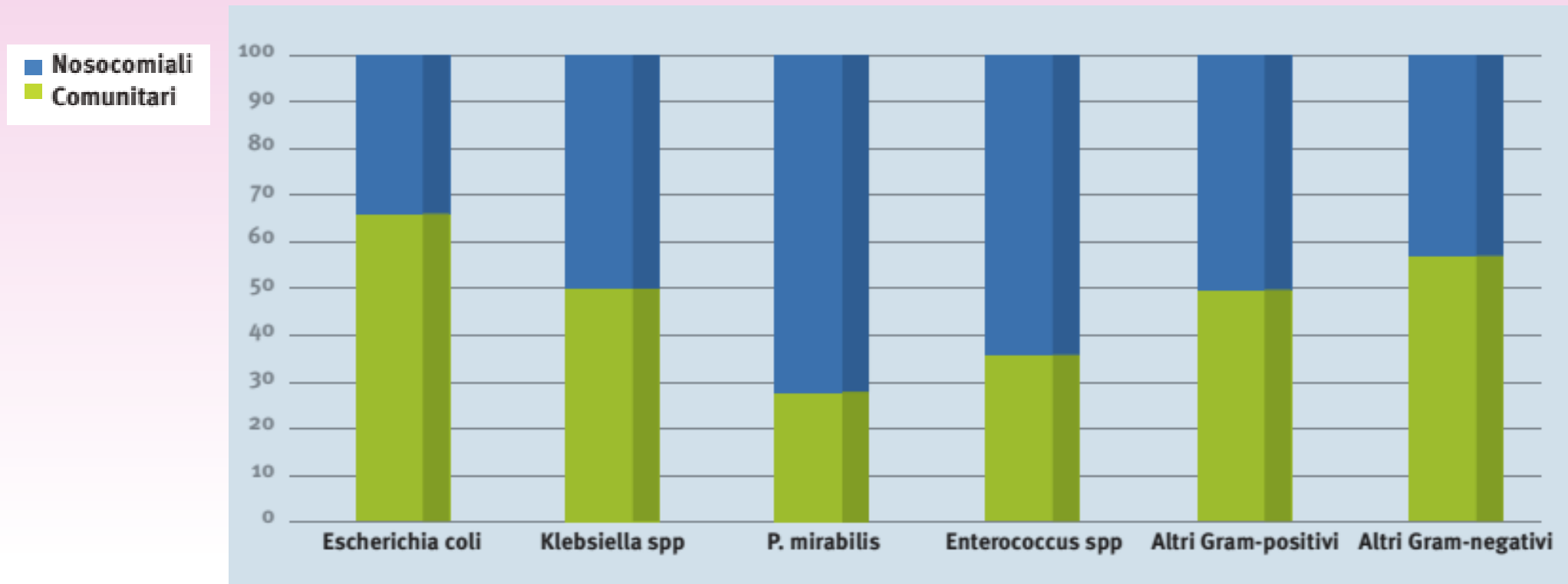
Eziologia

E Coli Bacteria



Mod. da: Flores-Mireles, et al. *Microbiology*. 2015

Eziologia



Mod da: Ronca A. *Microbiologia Medica*. 2007

Come agire?

- **Terapia antibiotica SE indicata** (infezione non complicata VS infezione complicata VS infezioni ricorrenti VS pielonefrite etc.)
- **Strategie terapeutiche complementari:**
 - profilassi con antibiotici (1/die x 3-6 mesi o 3/sett x 6-12 mesi)
 - modifiche stile vita (norme igieniche ed alimentari)
 - profilassi non antibiotica (cranberry, pre/probiotici, D-mannosio etc.)

ISSN 1591-223X
DOSSIER
190-2010



Infezioni delle vie urinarie nell'adulto

Messaggi chiave

- La diagnosi è **clinica** (segni/sintomi), **non** batteriuria/leucocituria.
- **Non** necessario il colturale per gestire IVU non complicate.
- Rischio di **falsi positivi** con tutti i test sulle urine territoriali ed ospedalieri (eccetto puntura sovrapubica).
- La batteriuria **non** è una malattia.
- **Batteriuria asintomatica:** solo **gravidanza** o chir. urologica.
- Fluorochinoloni **non** indicati per IVU non complicate (↑resistenze).
- CV solo se necessario, per il minimo tempo possibile. **No** antibiotico al cambio periodico (↑resistenze). **No** es.urine/coltura periodiche.





- LG *Gravidanza fisiologica* (**2011**): screening per ASB raccomandato nel **I trimestre**
- Un' **urinocoltura** ($< 12^{+6}$ sg) è compresa nei LEA 2017
- Batteriuria: $>10^5$ UFC/mL su **2 campioni successivi**

PIELONEFRITE?

- incidenza del 2,5%: 25 donne su 1.000 con ASB
- Occorre trattare 1000 donne per evitare 19 casi di pielonefrite (NNT 53, IC 95% 45-67)
- Urinocoltura positiva incoraggia l'uso di antibiotici, favorendo **overtreatment e ↑ resistenza antibiotici**

LG **2023**?

- **Lo screening della batteriuria asintomatica non dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza**
(Raccomandazione condizionale, prove di qualità bassa e molto bassa)

Asymptomatic Bacteriuria

- **Diagnosis**

Clinicians should screen for ASB with a urine culture once at a visit early in prenatal care. There is insufficient evidence to recommend for or against repeat screening during pregnancy after a negative initial culture result.

- **Treatment**

Clinicians should prescribe a 5–7-day course of targeted antibiotics to treat ASB with colony counts of 100,000 CFU/mL or higher. There is insufficient evidence to recommend for or against repeat screening after appropriate treatment of an initial episode of ASB.

Acute Cystitis

- **Diagnosis**

Clinicians should evaluate patients with symptoms of acute cystitis with a urine culture. UTI should be suspected based on the presence of symptoms, may be supported by a positive urinalysis result, and is confirmed by urine culture showing 100,000 CFU/mL or more.

- **Treatment**

Clinicians should treat acute cystitis in pregnant individuals with a 5–7-day course of a targeted antibiotic. If empiric therapy is started before culture and sensitivity results are available, amoxicillin or ampicillin regimens should be avoided due to high rates of resistance in *Escherichia coli* to these antibiotics in most areas.

There is insufficient evidence to guide management after acute cystitis treatment in pregnancy. Clinicians may consider repeating a urine culture 1–2 weeks after completing treatment for acute cystitis or evaluating only if symptoms recur.

There is insufficient evidence to guide management after recurrent UTI in pregnancy. After treating a recurrent acute infection, clinicians may consider initiating antimicrobial urinary suppression for the remainder of the pregnancy, preferably using a lower single daily dose of an antibacterial drug to which the bacterium isolated was susceptible.

sottolinea il ruolo fondamentale della valutazione clinico-epidemiologica di ciascun paziente, volta ad identificare le manifestazioni cliniche legate al processo infettivo, la possibile sorgente dell'infezione e ad **escludere che la positività del dato microbiologico possa riferirsi ad una colonizzazione e quindi non necessiti di terapia antibiotica.**

- **Batteriuria asintomatica.** Presenza di una o più urinocolture positive ad una carica di almeno 10^5 CFU/ml (con o senza piuria), in assenza totale di segnali acuti o sintomi di infezione urinaria. **La concomitante presenza di diabete, di catetere o stent urinario o nefrostomia, neutropenia, trapianto (oltre il primo mese successivo all'intervento chirurgico) e anomalie congenite del tratto urinario da sole non costituiscono indicazioni al trattamento in caso di una batteriuria asintomatica.** La batteriuria asintomatica va trattata solo in caso di intervento endoscopico che prevede una interruzione della continuità della mucosa, prima di procedure chirurgiche interessanti le vie urinarie o sostituzione di nefrostomia / stent e nelle donne in gravidanza.
- L'isolamento di un batterio resistente a multipli antibiotici, in assenza di un quadro clinico compatibile, deve essere considerato, in termini di necessità di trattamento, utilizzando le stesse valutazioni cliniche che vengono applicate per gli isolati sensibili agli antibiotici per la **distinzione tra infezione e colonizzazione.** In particolare, l'isolamento dalla urinocoltura di un batterio gram negativo resistente a multipli antibiotici, in assenza di sintomatologia clinica, è da considerarsi batteriuria asintomatica e non è da trattare con le uniche eccezioni descritte nel punto precedente.

EAU GUIDELINES ON UROLOGICAL INFECTIONS

(Limited text update March 2023)

G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, J. Kranz, S. Schubert, A. Pilatz, R. Veeratterapillay, F. Wagenlehner

Guidelines Associates: K. Bausch, W. Devlies, J. Horváth, L. Leitner, G. Mantica, T. Mezei

Guidelines Office: E.J. Smith

Introduction

The European Association of Urology (EAU) Urological Infections Guidelines Panel has compiled these clinical guidelines to provide medical professionals with evidence-based information and recommendations for the prevention and treatment of urological tract infections (UTIs). These guidelines also aim to address the important public health aspects of infection control and antimicrobial stewardship.

Asymptomatic Bacteriuria

Asymptomatic bacteriuria in an individual without urinary tract symptoms is defined by a mid-stream sample of urine showing bacterial growth $\geq 10^5$ cfu/mL in two consecutive samples in women and in one single sample in men.

Recommendations	Strength rating
<u>Do not screen or treat asymptomatic bacteriuria in the following conditions:</u> <ul style="list-style-type: none">women without risk factors;patients with well-regulated diabetes mellitus;post-menopausal women;elderly institutionalised patients;patients with dysfunctional and/or reconstructed lower urinary tracts;patients with renal transplants;patients prior to arthroplasty surgeries;patients with recurrent urinary tract infections.	Strong
<u>Screen for and treat asymptomatic bacteriuria prior to urological procedures breaching the mucosa.</u>	Strong
<u>Screen for and treat asymptomatic bacteriuria in pregnant women with standard short course treatment.</u>	Weak



Uncomplicated Cystitis

Uncomplicated cystitis is defined as acute, sporadic or recurrent cystitis limited to non-pregnant women with no known relevant anatomical and functional abnormalities within the urinary tract or comorbidities.

Recommendations for the diagnostic evaluation of uncomplicated cystitis	Strength rating
<p><u>Diagnose uncomplicated cystitis in women who have no other risk factors for complicated urinary tract infections based on:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a focused history of lower urinary tract symptoms (<u>dysuria, frequency and urgency</u>); the absence of vaginal discharge or irritation. 	Strong
Use urine dipstick testing for diagnosis of acute uncomplicated cystitis.	Weak
<p><u>Urine cultures should be done in the following situations:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> suspected acute pyelonephritis; symptoms that do not resolve or recur within four weeks after the completion of treatment; women who present with atypical symptoms; <u>pregnant women.</u> 	Strong

In uncomplicated cystitis a fluoroquinolone should only be used when it is considered inappropriate to use other antibacterial agents that are commonly recommended for the treatment of these infections.

Recommendations for antimicrobial therapy for uncomplicated cystitis	Strength rating
Prescribe fosfomycin trometamol, pivmecillinam or nitrofurantoin as first-line treatment for uncomplicated cystitis in women.	Strong
Do not use aminopenicillins or fluoroquinolones to treat uncomplicated cystitis.	Strong

Table 1: Suggested regimens for antimicrobial therapy in uncomplicated cystitis

Antimicrobial	Daily dose	Duration of therapy	Comments
First-line women			
Fosfomycin trometamol	3 g SD	1 day	Recommended only in women with uncomplicated cystitis
Nitrofurantoin macrocrystal	50-100 mg four times a day	5 days	
Nitrofurantoin monohydrate/macrocrystals	100 mg b.i.d	5 days	
Nitrofurantoin macrocrystal prolonged release	100 mg b.i.d	5 days	

Recurrent UTIs

Recurrent UTIs (rUTIs) are recurrences of uncomplicated and/or complicated UTIs, with a frequency of at least three UTIs/year or two UTIs in the last six months.

Recommendations for the evaluation and treatment

Diagnose recurrent UTI by

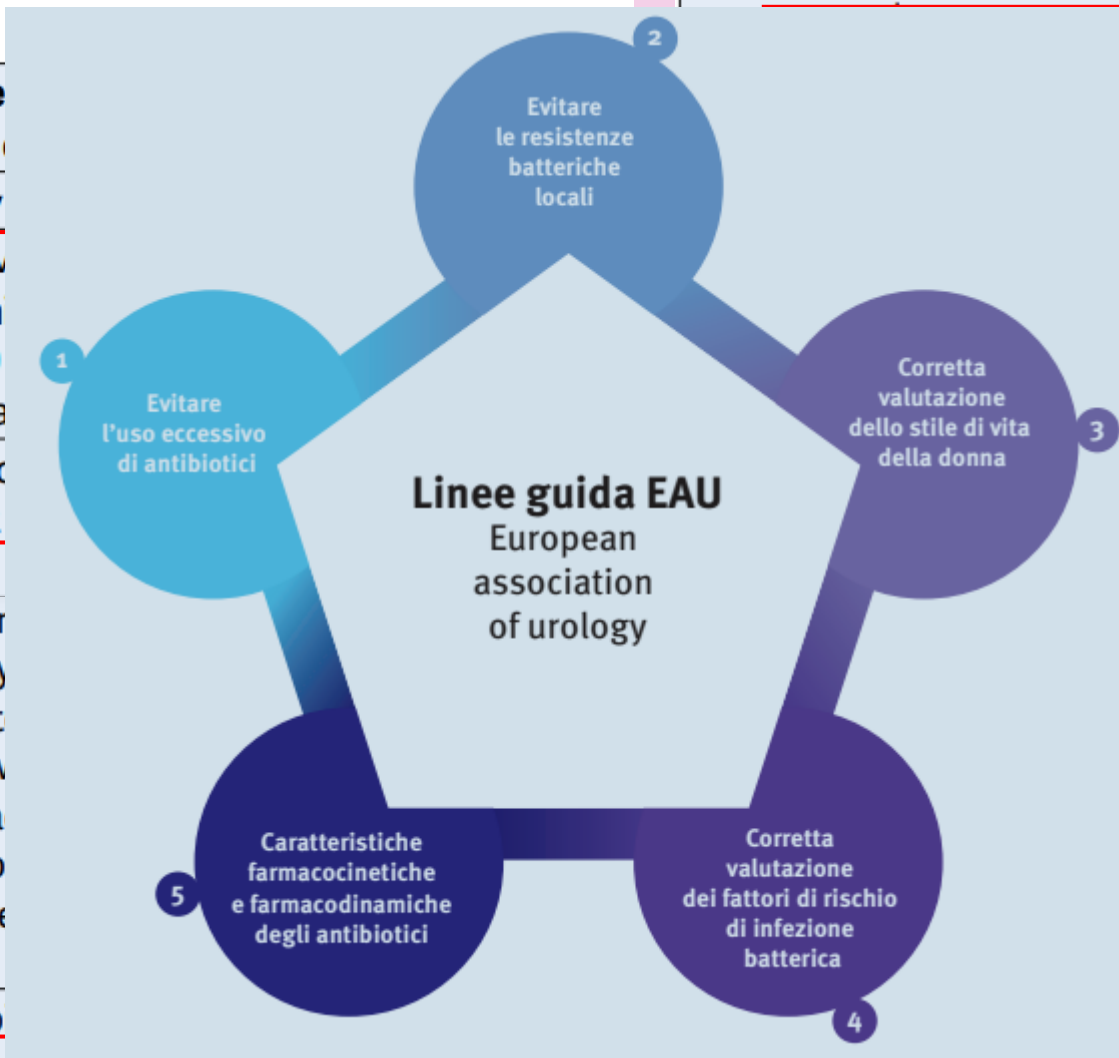
Do not perform an extensive (e.g. cystoscopy, full abdominal ultrasound) in women younger than 40 with recurrent UTI and no risk factors.

Advise pre-menopausal women increased fluid intake as it reduces the risk of recurrent UTI.

Use endovesical instillation of methenamine hippuric acid or a combination of hyaluronic acid and chondroitin sulphate to prevent recurrent UTIs in patients with recurrent UTIs in whom all non-invasive preventive approaches have been unsuccessful. Patients should be informed that further studies are needed to confirm the results of initial trials.

Use continuous or post-coital prophylaxis to prevent recurrent UTI when non-antimicrobial interventions have failed.

Counsel patients regarding possible side effects.



Use vaginal oestrogen replacement in post-

menopausal women with recurrent

Strong

to reduce

recurrences.

Strong

of a local or

use of proven

strategies to

Weak

of cranberry

to prevent UTI episodes;

patients should be informed that

the evidence supporting this is

limited.

Weak

recurrent UTI

patients should be informed

that the evidence is

limited.

Weak

to reduce

recurrences in women without

contraindications.

Strong

to improve

patient compliance

Strong

self-administered short-term antimicrobial therapy should be considered.



Stile di vita: decalogo

1. Bere ogni giorno almeno 1,5-2 litri di acqua	2. Adottare un'alimentazione sana ed equilibrata, mantenendo il peso forma <ul style="list-style-type: none">• Evitare: bibite zuccherate o gassate, alcolici, caffè, «cibi spazzatura» (merendine dolci o salate), cibi precotti, fritti, affumicati, insaccati, spezie, cibi piccanti• Preferire: cibi freschi, verdura e frutta di stagione, cereali integrali, latte fermentato/yogurt	3. Non fumare	4. Svolgere regolarmente attività fisica, evitare la sedentarietà	5. Non trattenere per troppo tempo l'urina per non infiammare la vescica; in particolare, urinare sempre prima di andare a dormire e prima e dopo i rapporti sessuali
6. Utilizzare biancheria intima in fibre naturali, come il cotone, non colorata, non troppo aderente	7. Mantenere una regolare attività intestinale, se necessario utilizzando fermenti lattici o probiotici per contrastare la stipsi, che favorisce la contaminazione del tratto urinario da parte dei batteri fecali	8. Adottare una corretta igiene intima, specie durante il ciclo, prima e dopo i rapporti sessuali	9. Non usare detersivi troppo aggressivi: l'uso eccessivo altera la flora batterica vaginale e aumenta il rischio di infezioni	10. Ai primi sintomi rivolgersi al medico ed evitare le cure fai-da-te

Profilassi non antibiotica

NAC

PROPOLI

VITAMINA C

CRANBERRY

D-MANNOSIO

LATTOFERRINA

FLOWER
POLLEN
EXTRACT

PREBIOTICI

FRAZIONI
IMMUNOATTIVE
DI E.COLI

PEA

METENAMINA

METIONINA

IBISCO

CONDROITIN
SOLFATO

PROBIOTICI

Cranberry



- Succo, compresse o capsule.
- Ricco di vit.C, flavonoidi e **proantocianidine** (acidificano l'urina)
Impediscono l'adesione batterica, inibendo di ~ l'80%
l'attecchimento dei patogeni alle cellule epiteliali dell'apparato
urinario
- Evidenze scientifiche non sono univoche.
- Alcune LG lo nominano, ma ancora la **formulazione** e la **dose** da
utilizzare non sono regolamentate

Cranberries for preventing urinary tract infections

Gabrielle Williams, Christopher I Stothart, Deirdre Hahn, Jacqueline H Stephens, Jonathan C Craig, ✉ Elisabeth M Hodson

Authors' declarations of interest

Version published: 10 November 2023 [Version history](#)

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub7> 

This update adds a further 26 studies, taking the total number of studies to 50 with 8857 participants. These data support the use of cranberry products to reduce the risk of symptomatic, culture-verified UTIs in women with recurrent UTIs, in children, and in people susceptible to UTIs following interventions. The evidence currently available does not support its use in the elderly, patients with bladder emptying problems, or pregnant women.

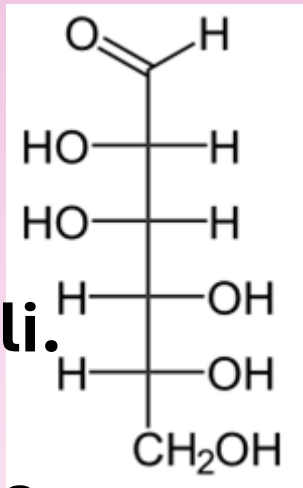
Cranberry Supplements for Urinary Tract Infection Prophylaxis in Pregnant Women: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies on Efficacy, Acceptability, Outcomes Measurement Methods, and Studies' Feasibility

Zoryana Bolgarina^{1 2}, Luis Fernando Gonzalez-Gonzalez¹, Guillermo Villamizar Rodroiguez¹, Alejandro Camacho¹

Two randomized clinical trials (RCTs) and one nested cohort study, including 1156 pregnant women in total, contributed to our analysis. A tendency toward UTI reduction was demonstrated, although the results' validity was impacted by significant juice-induced gastrointestinal intolerance (23%; 44 of 188 subjects). Changing the form of supplementation from cranberry juice to capsules reduced the issue, causing side effects in one of 49 subjects (2%). Nevertheless, both RCTs still experienced significant recruitment and retention problems, which were at 33% and 59% on average, respectively. Newly acquired safety data on 919 more subjects suggests no increased risks of all malformations, vaginal bleeding, and neonatal complications. Investigating cranberry capsules' efficacy as a non-antibacterial option for UTI prevention in pregnant women has become a feasible and important direction with the current advancement in understanding cranberry supplements' actions, recommended doses plus regimens, and their safety in the population. We reviewed the challenges and discovered knowledge gaps and the implementation strategies for future studies.

D-mannosio

- E. Coli **aderisce** alla membrana uroteliale, grazie a **fimbrie** o **pili**. I pili di tipo 1 sono costituiti da **subunità** FimA/F/G/H.
- **FimH** si lega a recettori delle cellule uroteliali, sono ricchi di una glicoproteina carica di mannosio, l'**uroplachina 1**.
- Il D-mannosio inibisce il legame tra la FimH e le uroplachine 1 → agisce come un recettore solubile **bloccante** la FimH.
- Escreto quasi **immodificato** nelle urine dove “satura” le fimbrie FimH ed **impedisce l'adesione** batterica all'uroepitelio.
- Potrebbe contribuire alla **riparazione** dell'epitelio danneggiato. Infatti i mammiferi utilizzano trasportatori del mannosio per portarlo dal sangue al fegato per la biosintesi di glicoproteine, le quali costituiscono parte **dell'urotelio**.



D-mannosio

- **IVUnc ACUTE**, alcuni lavori indicano una 1° dose di **3 gr** (2 o 3/die) per 3- 5 gg e poi una 2° dose di **1,5 gr** (1 o 2 /die) per 7-10 gg.
- **Profilassi IVUnc RICORRENTI**: 3-6 mesi (continuativa o cicli) con dosaggi tra 1,4 e 2 gr (1 o 2 /die)
- Dimostrazione indiretta che le **concentrazioni** nelle urine sufficienti ad esplicare l'effetto protettivo. Auspicabili studi **approfonditi** sulla concentrazione capace di legare E.Coli.

Kranjcec, B., et al. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J Urol, 2014. 32:7

Del Popolo G. et al. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. Archivio Italiano di Urologia e Andrologia 2018; 90, 2

Domenici L et al, D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2016

D. Porru et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women. A pilot study. Journal of Clinic Urology. 2014; vol7 (3) 208-213

D-mannose for preventing and treating urinary tract infections

✉ Tess E Cooper, Claris Teng, Martin Howell, Armando Teixeira-Pinto, Allison Jaure, Germaine Wong

Authors' declarations of interest

Version published: 30 August 2022 [Version history](#)

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013608.pub2> 

There is currently little to no evidence to support or refute the use of D-mannose to prevent or treat UTIs in all populations.

This review highlights the severe lack of high-quality RCTs testing the efficacy of D-mannose for UTIs in any population. Despite UTIs being one of the most common adult infections (affecting 50% of women at least once in their lifetime) and the growing global antimicrobial resistance, we found very few studies that adequately test this alternative treatment.

Future research in this field requires, in the first instance, a single adequately powered RCT comparing D-mannose with placebo.

Prebiotici

- Ingredienti alimentari non digeribili (**inulina, frutto-oligosaccaridi (FOS) e galatto-oligosaccaridi (GOS), fibre vegetali**), che stimolano selettivamente la crescita /attività di alcuni batteri nel colon.
- Oligosaccaridi resistenti alla digestione degli enzimi GI, utilizzati nel colon come substrati nutritivi da alcuni gruppi di batteri (es. **Bifidobacterium, Lactobacillus ed Eubacterium**)
- Aumento **ac.grassi a catena corta** (ac.acetico, propionico e butirrico) ottenuti dalla loro fermentazione → riduzione del pH del colon, creazione ambiente favorevole allo sviluppo di una flora benefica.



Guarner F., Malagelada J.R. (2003). Gut flora in health and disease. Lancet, 361: 512-519. 25. Patterson E, Cryan JF, Fitzgerald GF, Ross RP et al. Gut microbiota, the pharmabiotics they produce and host health. Proc Nutr Soc. 2014;73:477-89

Orel R, Trop TK. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2014; 20:11505-11524

Kramer MF, Heat MD. Probiotics in the treatment of chronic rhinoconjunctivitis and chronic rhinosinusitis. J Allergy (Cairo).2014;2014:983635

Holzapfel W.H., Schillinger U. Introduction to pre- and probiotics. Food Research International 2002, 35: 109-116.

Probiotici

- **Microrganismi vivi** che se assunti in adeguata **quantità** conferiscono un beneficio all'organismo [WHO]
- **Stabile** nel processo produttivo, **vitale** durante il transito GI, in grado di **colonizzare** la mucosa intestinale, efficace in prevenzione/tp **patologie**
- Controllo della proliferazione dei patogeni mediante la **competizione** per l'adesione alla mucosa e l'inibizione dell'invasività, producendo **sostanze inibenti** la proliferazione dei patogeni come metaboliti a BPM (a. lattico, a. acetico, H₂O₂) e batteriocine
- Stimolo sulla **risposta** del SI intestinale (**GALT**: Gut Associated Lymphoid Tissue) con conseguente miglioramento e stabilizzazione della funzione di **barriera** intestinale



Probiotici

- Stimolano produzione di **citochine** (IFN a, b, IL1, IL2)
- **Lactobacillus e Bifidobacterium**. Fra i più studiati *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. johnsonii*, alcuni efficaci nella tp e prevenzione di cistiti recidivanti se somministrati $>10^{10}$ CFU/ die
- Il **PREbiotico** seleziona la proliferazione del **PRObiotico** associato, che adatta il suo metabolismo al substrato somministrato
- Probiotici **vaginali** (es Crispato) → risolvere la vaginosi batterica, la sua ricorrenza e l'aumento della flora lattobacillare rispetto al placebo

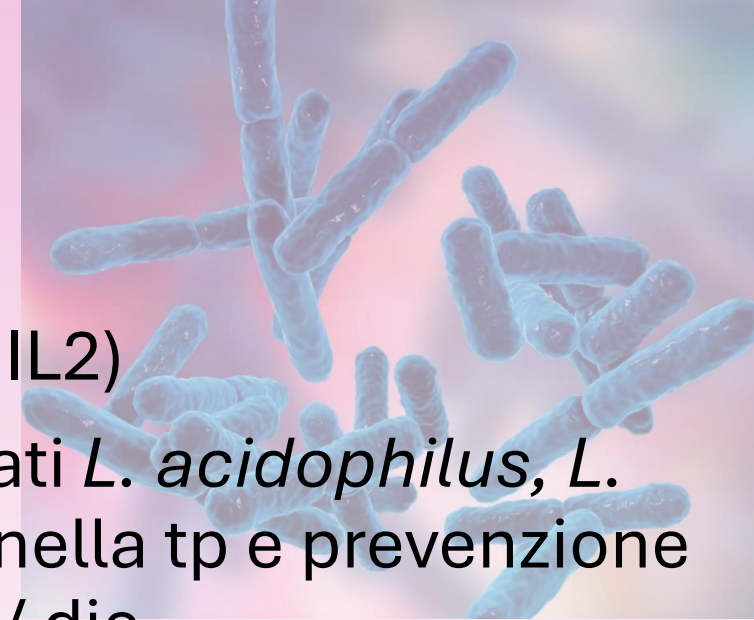
Falagas ME et al, Probiotics for the treatment of women with bacteria vaginosis. Clin Microbiol Infect, 2007

Lemmers K.M., Brigidi P., Vitali B., Gionchetti P., Rizzello F., Caramelli E., Matteuzzi D., Campieri M. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood monuclear cells. FEMS Immunology and Medical Microbiology 2003, 18: 165-172.

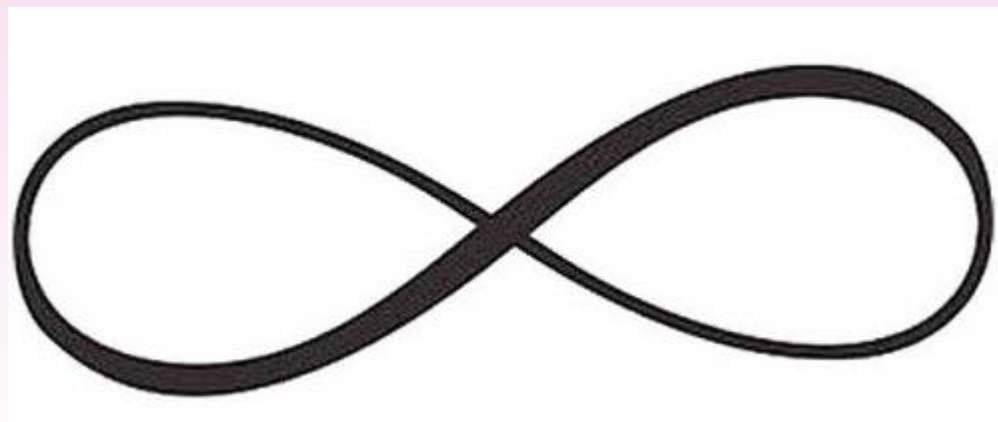
Clin Infect Dis. 2011; 52(10):1212-7 Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection Stapleton AE et al.

Gorbach S.L. Probiotics in the third millennium. Diges Liver Dis 2002, 34 (S2), 2-7.

Reid G., Bruce A.W., Frasen N., Heinemann C., Owen J., Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. FEMS Microbiol Immunol 2001, 30: 49-52.



Potremmo andare avanti all'infinito!



Grazie!

