



STRATEGIE AVANZATE PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DELLE INFEZIONI VAGINALI

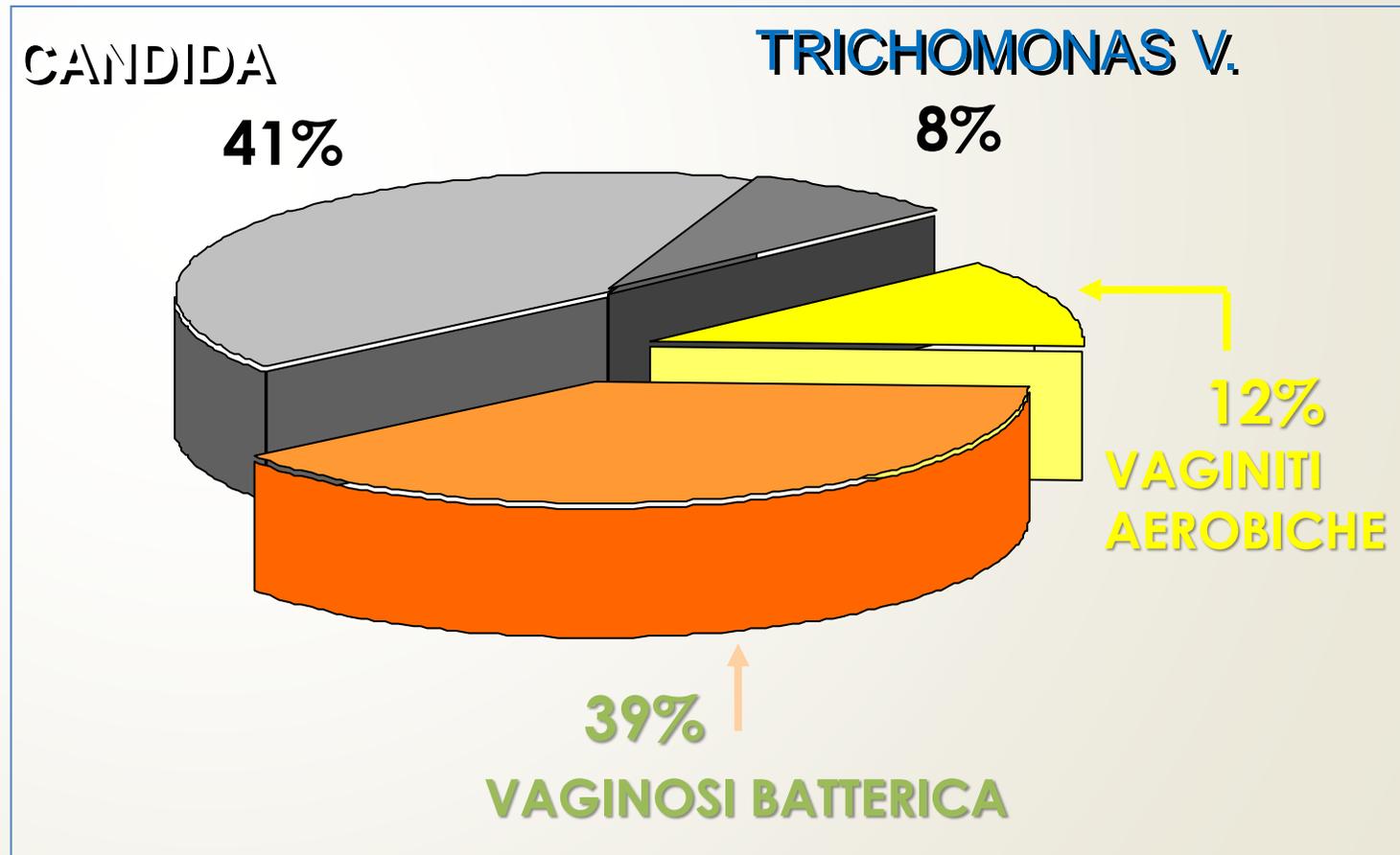
DOTT.SSA CLAUDIA GUARALDI
MEDICO SPECIALISTA IN GINECOLOGIA ED OSTETRICA

Centro Salute Donna
AUSL FERRARA

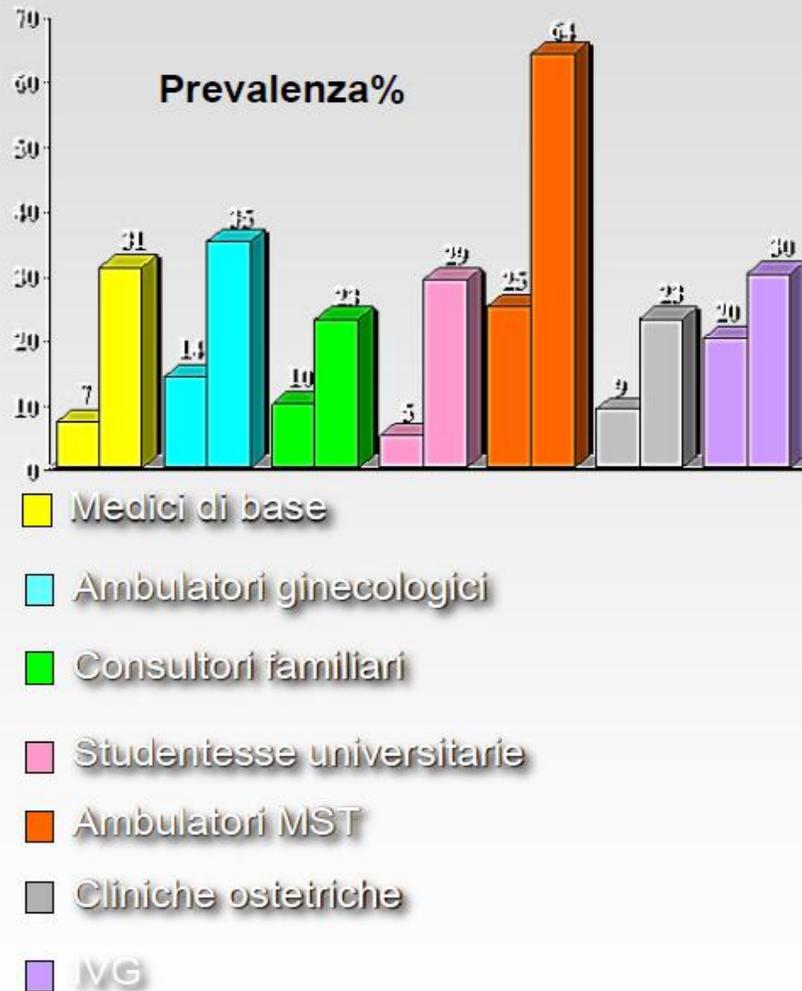
VAGINITI: LA PIU' FREQUENTE CAUSA DI CONSULTO MEDICO E GINECOLOGICO

- Le infezioni micotiche vulvo-vaginali rappresentano circa il 30-35% delle infezioni vaginali e costituiscono una delle più frequenti cause di consultazione ginecologica; sono tipiche dell'età riproduttiva ed hanno una diffusione ubiquitaria.
- Il 10-22% delle donne in età fertile, il 30-40% delle donne in gravidanza ed il 60-65% delle donne HIV positive sono colonizzate da Candida spp. senza presentare sintomatologia.
- Si stima che il 75% delle donne abbia almeno un episodio nel corso della vita, il 40-50% avrà un secondo episodio e il 7-8% di queste svilupperà una vulvovaginite ricorrente da Candida (RVVC). dott.ssa Claudia Guaraldi - 2025

- La vaginosi batterica (VB) rappresenta una comune patologia da dismicrobismo vaginale nella donna in età fertile. La sua prevalenza varia notevolmente (dal 5 al 60%) nei diversi continenti e nei diversi paesi. Inoltre, è stato dimostrato che una alta percentuale di donne (fino al 60%), anche se trattate, va incontro a ricorrenze, dovute alla incapacità di ristabilire l'equilibrio microbico vaginale, o di reinfezioni. La presenza di VB aumenta il rischio di contrarre altre IST.



Epidemiologia infezioni vulvovaginali



Boselli F. et al , Minerva Ginecol 2004

- N.1.644 pazienti
- N. 1439 (87,5%) casi: diagnosi definitiva (criteri clinici e di laboratorio)

- 51,3% micosi vulvovaginale (Candida a.78%)
- 19,9% vaginosi batterica
- 6,7% infezione da Trichomonas vaginalis
- 6,1% vaginite batterica aspecifica
- 3,5% vaginiti non infettive

Hillier et al, 1990 - Priestley et al, 1996 - Lamont et al, 2000
Morris et al, 2001 - U.S. Preventive Services Task Force, 2002

L'ecosistema vaginale

Fisiologia dell'ambiente vaginale

L'ambiente vaginale

- In condizioni fisiologiche l'ambiente vaginale è in equilibrio dinamico, modulato dall'assetto ormonale, dal pH e dalla risposta immunitaria, fattori tra loro strettamente interdipendenti.

- **Le caratteristiche dell'ambiente vaginale nelle diverse età e in gravidanza sono condizionate soprattutto dalla presenza degli estrogeni.**

A determinare il cosiddetto "ambiente vaginale" entrano in gioco soprattutto tre elementi:

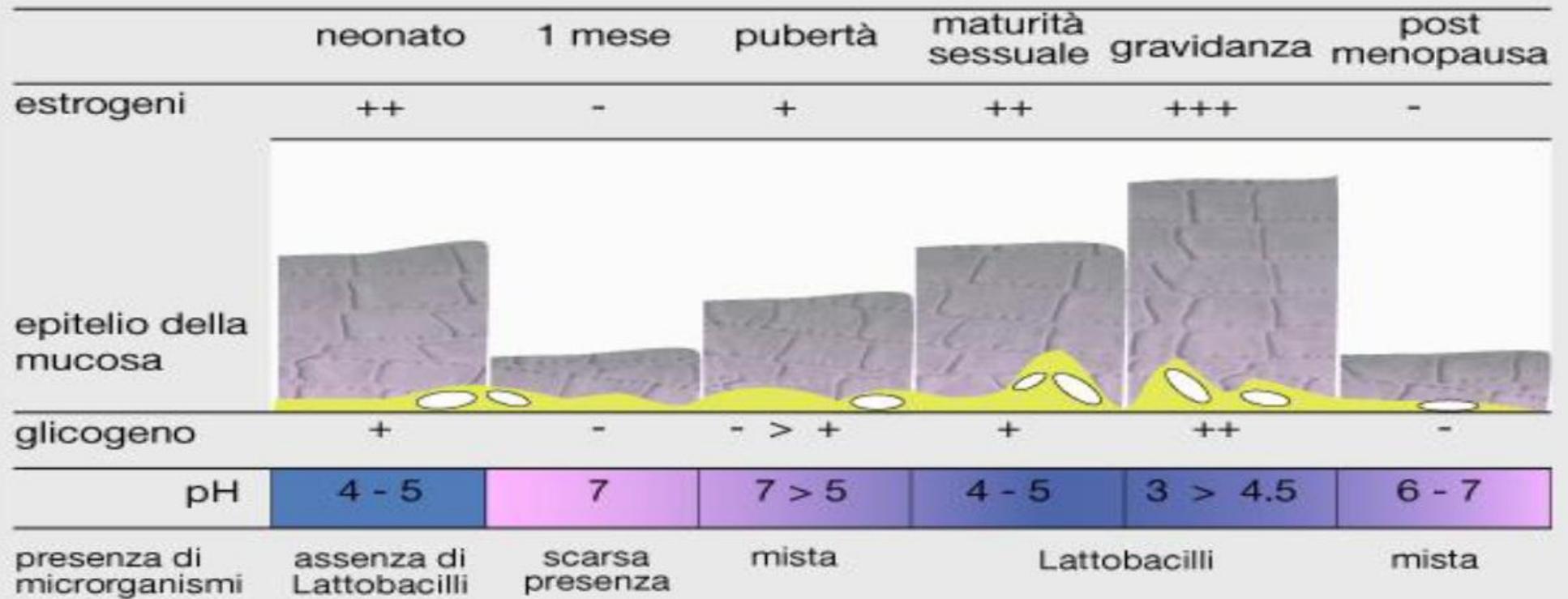
- I prodotti biologici che provengono dall'interno dell'organismo, sia dalla mucosa vaginale che attraverso di essa, quanto dall'orifizio uterino esterno (muco cervicale).
- Il materiale che penetra dall'esterno attraverso l'apertura inferiore della vagina.
- I microrganismi che si sviluppano nella cavità sul "pabulum" rappresentato dal materiale accumulatosi per effetto dei primi due elementi

L'ecosistema vaginale

Caratteristiche del secreto vaginale normale	Flora vaginale
<ul style="list-style-type: none">● Inodore■ Trasparente o biancastro■ Viscioso■ Omogeneo e qualche volta flocculare■ Acido, $\text{pH} \leq 4,5$■ Privo di neutrofili	<ul style="list-style-type: none">● Dominata dal Lattobacillus acidophilus ($>10^7$ ml di secreto)■ Composizione bilanciata fra organismi anaerobi e facoltativi

L'ecosistema vaginale: variazioni cicliche

L'ambiente vaginale nelle diverse età e condizioni fisiologiche della donna



La microflora batterica vaginale

- In vagina è presente un altro attore di rilievo: la microflora batterica, in prevalenza di tipo aerobico. Per una donna sana, di età post-puberale e pre-menopausale, la flora vaginale è soprattutto rappresentata da lattobacilli di diverse specie (flora di Doderlein).
- La flora di Doderlein costituisce il principale strumento di difesa contro le infezioni dell'apparato genitale femminile. Attraverso **l'inibizione della crescita dei patogeni** (produzione di acidi organici, in particolare acido lattico; produzione di perossido di idrogeno e di batteriocine; presenza di arginina deaminasi) e **l'inibizione dell'adesione dei patogeni** (formazione di biofilm).

L'ecosistema vaginale

AEROBI

Gram-positivi

- **Lattobacilli**
- Corinebacterio
- Streptococchi
- Enterococchi
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Staphylococcus aureus*

%

50-75

30

25-35

20-30

40-55

0-5

Gram-negativi

- Escherichia coli
- **Gardnerella vaginalis**

10-30

25

ANAEROBI

- *Clostridium spp.*
- *Peptostreptococcus spp.*
- *Bacteroides spp.*
- *Fusobacterium spp.*

5-20

25-35

20-40

5-25

MICETI

MICOPLASMI

TRICHOMONAS

Flora vaginale

- ▶ La flora vaginale è dominata dalla presenza di differenti specie di lattobacilli:
- ✓ *Lactobacillus acidophilus*
- ✓ *Lactobacillus fermentum*
- ✓ *Lactobacillus plantarum*
- ✓ *Lactobacillus brevis*
- ✓ *Lactobacillus jensenii*
- ✓ *Lactobacillus rhamnosus*
- ✓ *Lactobacillus cellobiosus*
- ✓ *Lactobacillus delbrueckii*
- ✓ *Lactobacillus salivarius*

In Condizioni fisiologiche si crea un equilibrio tra potenziali patogeni e flora lattobacillare

Specie lattobacillari predominanti in un sano ambiente intestinale e vaginale

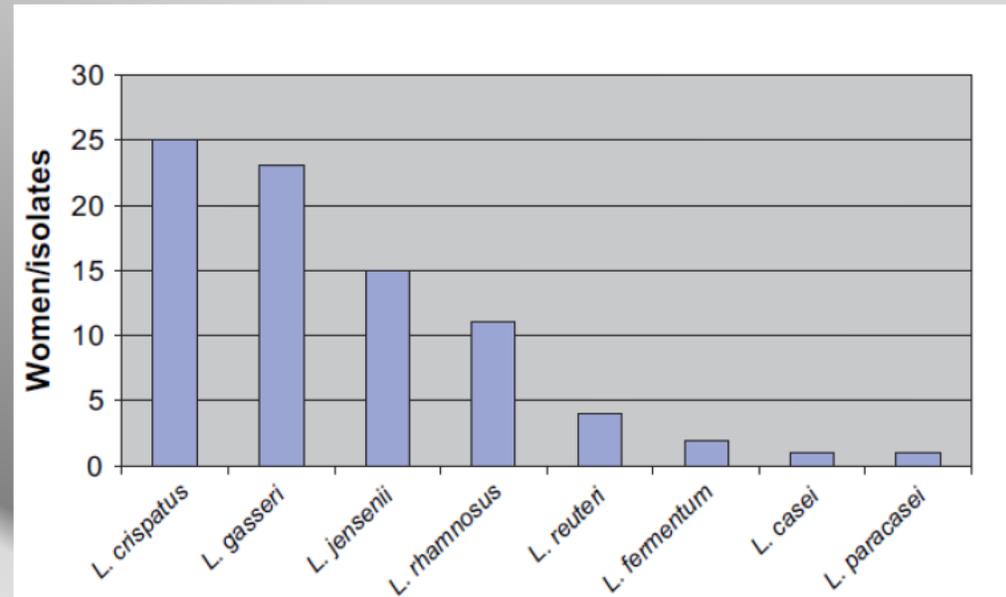


Figure 3. Frequency of detected lactobacilli.



Ruolo protettivo dei lattobacilli

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

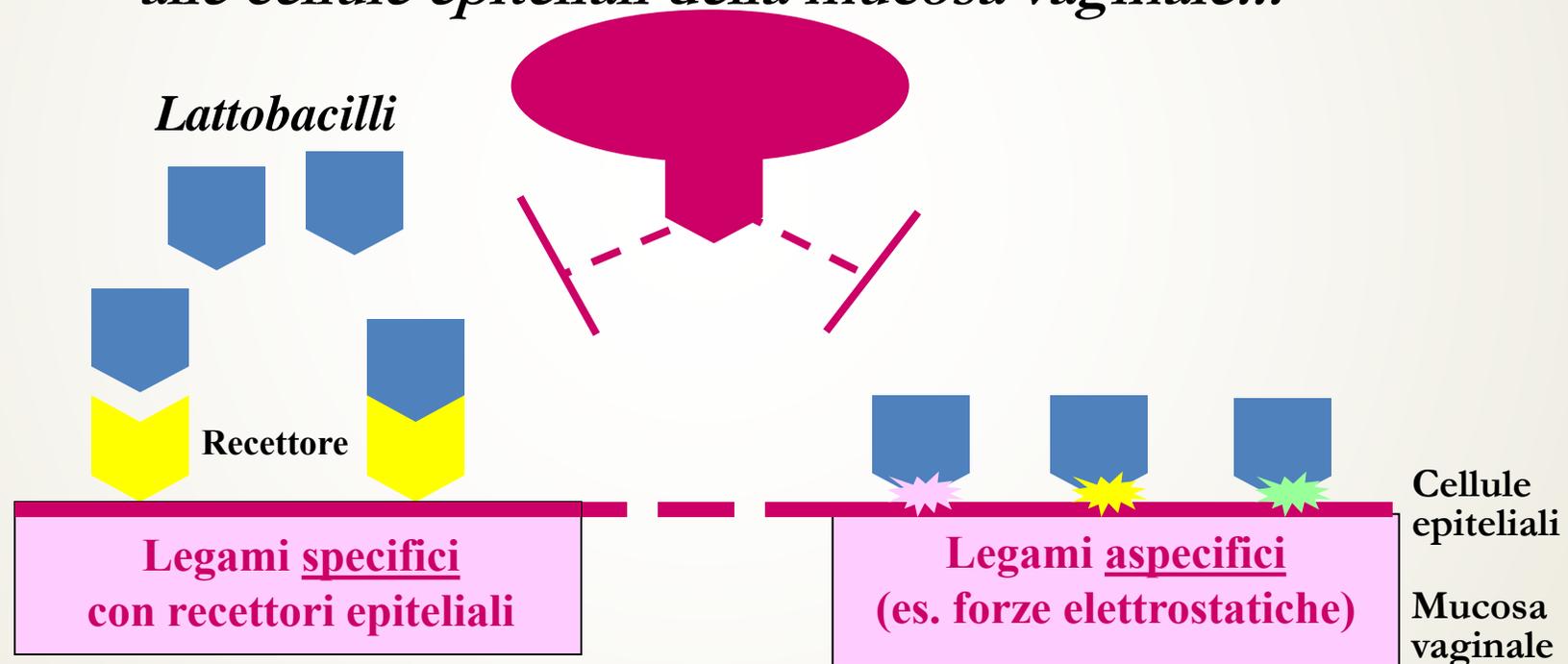
**Inibizione
dell'adesione
dei patogeni**

**Inibizione della
crescita
dei patogeni**

Inibizione dell'adesione dei patogeni alla mucosa vaginale

J. P. Lepargneur et al. - *J. Gynecol. Biol. Reprod.*, 31: 485-494,2002

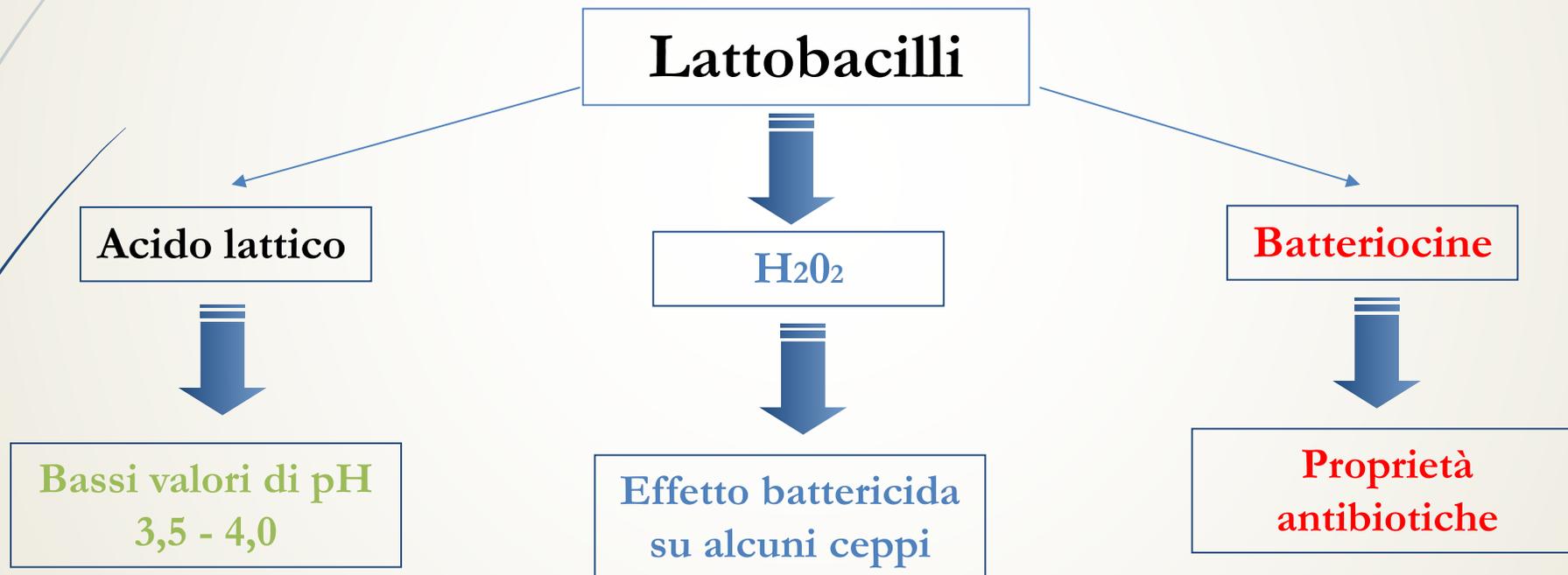
I lattobacilli si legano in modo specifico e aspecifico alle cellule epiteliali della mucosa vaginale...



... ed impediscono ai microrganismi patogeni di trovare liberi i siti di legame e quindi aderire alla mucosa vaginale

Inibizione della crescita dei patogeni

I lattobacilli sintetizzano sostanze fondamentali per il mantenimento di un corretto equilibrio nell'ecosistema vaginale...



...in quanto agiscono come fattori di difesa contro l'insorgenza di infezioni microbiche

ALTERAZIONI DELL'ECOSISTEMA VAGINALE

I lattobacilli costituiscono il principale sistema di protezione verso le infezioni vaginali, prime tra tutte **VAGINOSI BATTERICA E VULVOVAGINITI DA CANDIDA**

Carenza di:

Presenza di:

Lattobacilli

Vulvovaginiti da Candida

Vaginosi Batterica

Microrganismi patogeni



Alcune condizioni rappresentano “fattori di rischio” di alterazioni dell’ecosistema vaginale

- ✓ **Età**
- ✓ **Attività sessuale**
- ✓ **Ciclo mestruale**
- ✓ **Gravidanza**
- ✓ **Trattamenti con antibiotici**
- ✓ **Trattamenti ormonali**
 - ✓ **Menopausa**
- ✓ **Abitudini sessuali**
- ✓ **Uso di contraccettivi**
- ✓ **“Abuso” di igiene intima**

INFEZIONI UROGENITALI

- ▶ L'ALTERAZIONE DELLA FLORA BATTERICA VAGINALE PORTA ALL'INSTAURARSI DELLE VAGINITI, E PIU' IN GENERALE, UN' ALTERAZIONE DEL MICROBIOMA ANCHE INTESTINALE, FAVORISCE LE INFEZIONI UROGENITALI IN SENSO LATO
- ▶ PER QUESTO E' INVALSO L'USO DEI PROBIOTICI NEL TRATTAMENTO E NELLA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI UROGENITALI IN OSTETRICIA E GINECOLOGIA

PROBIOTICI E INFEZIONI VAGINALI

EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 20: 3749-3765, 2020

Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis

HUEY-SHENG JENG^{1,2}, TSONG-RONG YAN¹ and JING-YI CHEN³

In conclusion, the results of the present study confirm the results of other reports in a quantitative manner, namely that probiotics as a supplement to conventional pharmacological treatments are effective in the short term for the treatment of common vaginal infections in non-pregnant adult females. However, high-quality evidence for the effectiveness of probiotics alone in recurrent or curative vaginal infections is limited. Further high-quality clinical trials are necessary to identify the most effective probiotic strains, the most effective treatment regimens (with or without antibiotics) and the subpopulations of females (e.g. pre-menopausal vs. post-menopausal) that may benefit the most from probiotics.

dott.ssa Claudia Guaraldi - 2025



ELSEVIER

European Journal of Pharmacology

Volume 864, 1 December 2019, 172660



Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Chen Li ^{a,1}, Tenghua Wang ^{a,1}, Yongmei Li ^a, Tan Zhang ^b, Qi Wang ^b, Jin He ^a, Li Wang ^a, Lujin Li ^c, Ning Yang ^a, Yi Fang ^{a,b}  

Abstract

This [systematic review](#) and meta-analysis systematically evaluated the efficacy of [probiotic monotherapy](#) and combination therapy for bacterial vaginosis (BV). Published [randomized controlled trials](#) were searched in the Cochrane Library, PubMed, EMBASE, OVID Database and ClinicalTrials.gov from the inception dates to 12 July 2019. The literature was screened and evaluated according to the inclusion criteria, and the data were analysed by a random effect model. A chi-square test was used to test heterogeneity between trials. This study included 13 [randomized controlled trials](#) (RCTs), which included 1258 patients, and the cure rate of BV was analysed. Three RCTs compared probiotics with a placebo (control) [risk ratios (RR)=4.39, 95% CI (2.05, 9.41), P=0.0001]. Two RCTs compared probiotics with antibiotics (control) [RR=1.03, 95% CI (0.38, 2.81), P=0.95]. Nine of 13 RCTs compared the combination of probiotics and antibiotics with antibiotics alone [RR=1.28, 95% CI (1.05, 1.56), P=0.02]. Despite the high heterogeneity of the pooled analysis, neither the subgroup analysis results nor the sensitivity analysis results were statistically significant. Probiotics may have a positive effect on the treatment of BV, but there is a lack of strong evidence.

PROBIOTICI E INFEZIONI VAGINALI

Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 63 (2024) 29–36



Contents lists available at ScienceDirect

Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology

journal homepage: www.tjog-online.com



Review Article

The role of probiotics in women's health: An update narrative review

Ling-Ying Wu ^a, Tsai-Hwa Yang ^a, Yu-Che Ou ^b, Hao Lin ^{a,*}

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan

^b Department of Obstetrics and Gynecology, Chia-Yi Chang Gung Memorial Hospital, Chia-Yi, Taiwan



Conclusion

In conclusion, the application of probiotics is a safe, effective, and natural way to support women's health. Incorporating probiotics into a woman's daily routine, either through supplementation or dietary sources, may offer numerous benefits for gynecologic and obstetric health, including preventing STIs and treating vaginal infections, improving metabolic and hormonal profiles in PCOS women, reducing the risk of obstetrics complications such as GDM, maternal GBS colonization, obstetric anemia, and postpartum mastitis, alleviating menstrual pain and endometriosis-related symptoms, and potentially even reducing the risk of certain gynecologic cancers. These benefits are likely due to the ability of probiotics to restore and maintain a healthy vaginal microbiome, as well as to modulate the immune system. Further research is required to fully understand the action mechanisms of probiotic, although current evidence strongly supports their use in promoting women's health.

Table 1
Clinical studies of probiotics in gynecologic conditions.

Gynecologic conditions	Common <i>Lactobacillus</i> (<i>L.</i>) strains	Clinical studies	Main results and findings	Level of evidence	Reference
Bacterial vaginosis	<i>L. crispatus</i> <i>L. jensenii</i> <i>L. gasseri</i>	17 RCTs	Probiotics vs. placebo More effective, RR 15.2 (95 % CI 3.87–59.65) Probiotics + antibiotics vs. antibiotics alone More effective, RR 1.23 (95 % CI 1.05–1.43)	Strong	12
Vaginal candidiasis	<i>L. gasseri</i> <i>L. crispatus</i>	23 RCTs	Probiotics vs. placebo Less recurrence, RR 0.36 (95 % CI 0.21–0.63)	Strong	15
Genitourinary syndrome of menopause	<i>L. acidophilus</i>	3 RCTs	Probiotics + E3 vs. E3 alone More effective in improvement of clinical symptoms/signs	Strong	16–18
HPV infection	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. crispatus</i> <i>L. reuteri</i>	2 RCTs 1 single arm	Probiotics vs. placebo Clear rate at 15 months, 58.1 % vs. 54.2 % Probiotics 6 months vs. 3 months Clear rate at 9 months, 35.3 % vs. 12.7 % Single arm, clear rate at 3 months, 71.4 %	Weak	29–31
CIN I	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. reuteri</i>	1 controlled pilot study	Probiotics vs. placebo Clear rate at 6 months, 60 % vs. 31 %	Weak	33
Endometriosis	<i>L. gasseri</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. fermentum</i>	2 RCTs	Probiotics vs. placebo Significantly decrease menstrual pain Improve quality of life	Moderate	37, 38

CI: confidence interval; CIN, cervical intraepithelial neoplasm; E3, estriol; HPV, human papilloma virus; LDL, low density lipoprotein; RCTs, randomized controlled trials; RR, relative risk.

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 , 2013 e 2018)
- ▶ Devono essere caratterizzati tassonomicamente nella specie e nel ceppo sia batteri che lieviti, deve essere certificata la stabilità e indicata la quantità sufficiente per colonizzare l'intestino , ed il microorganismo deve essere sicuro cioè non trasmettere antibiotico resistenze.

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'uomo.

Un utile riferimento a tal fine è rappresentato dai criteri definiti dall'EFSA sullo status di "QPS" ("Presunzione Qualificata di Sicurezza"). In ogni caso 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 in tale sede (vedi sezione 1.3 "Quantità di microrganismi").

1.5 Indicazioni d'uso

"Favorisce l'equilibrio della flora intestinale"

Trattamento VB e vaginite micotica

- ▶ Dopo la diagnosi di vulvovaginite micotica e vaginosi batterica che può essere anche solo clinica oltre che microbiologica
- ▶ Si instaura una adeguata terapia secondo le linee guida
- ▶ Nel caso della vulvovagnite acuta da candida il **40-50 %** di queste va incontro ad **una recidiva** ed il 20% circa delle infezioni acute evolve in una forma di vulvo-vaginite da Candida ricorrente (RVVC), caratterizzata da quattro o più episodi in un anno (Graziottin Murina , 2010)
- ▶ Nel caso della vaginosi batterica, un **30%** di **ricaduta** entro tre mesi dall'inizio della terapia e questa percentuale può salire addirittura fino al **50-70%** entro un anno. In alcuni casi, nonostante trattamenti ripetuti, la vaginosi batterica continua a ripresentarsi e le donne sono costrette a ripetere cicli di terapia antibiotica, che non di rado possono predisporre a candidosi o a infezioni resistenti agli antibiotici stessi.

OBIETTIVO

► MIGLIORARE IL TRATTAMENTO DELLE FORME ACUTE E PREVENIRE LE RECIDIVE, PER RIDURRE L'UTILIZZO DI TRATTAMENTI ANTIBIOTICI



APPROCCIO INNOVATIVO

- ▶ Nel trattamento delle vaginiti per ridurre le recidive e migliorare l'effetto farmacologico dei trattamenti antibiotici e antifungini si può pensare di:
- ▶ Utilizzare a supporto della terapia e successivamente ad essa **una miscela probiotica** magari multistrain (esempio: *Lactobacillus crispatus* SP 28; *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BL050; *Lacticaseibacillus rhamnosus* LRH020; *Lactiplantibacillus plantarum* PBS067)
- ▶ Fattore sinergico che ne amplifica l'efficacia: **Lattoferrina**
- ▶ TUTTI I COMPONENTI DI UN PRODOTTO DOVREBBERO AVERE LETTERATURA A SUPPORTO DELLA LORO EFFICACIA

Miscela probiotica completa multistrain

➤ *Lactobacillus crispatus* SP 28

+

➤ *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BL050

➤ *Lacticaseibacillus rhamnosus* LRH020

➤ *Lactiplantibacillus plantarum* PBS067



Lactobacillus crispatus SP 28: probiotico utile per il ginecologo

- ▶ **E' uno dei componenti più significativi** e prevalenti del genere Lactobacillus, che si trova comunemente nella flora vaginale e intestinale umana.
- ▶ Questo batterio lattico gioca un ruolo cruciale nel **mantenimento della salute e dell'equilibrio della microflora vaginale**, offrendo diverse protezioni contro le infezioni e contribuendo al benessere generale.
- ▶ **La presenza e l'abbondanza** di Lactobacillus crispatus nella vagina sono associate a una **ridotta incidenza di infezioni vaginali**, come la vaginosi batterica (BV) e la candidosi.
- ▶ **Studi hanno dimostrato** che le donne con una flora dominata da L. crispatus tendono a avere minori tassi di queste condizioni rispetto a quelle con una flora vaginale meno dominata da lattobacilli

Lactobacillus crispatus SP 28

- **Colonizzazione vaginale delle donne dopo somministrazione orale di *Lactobacillus Crispatus* ceppo NTCVAG04 dal microbiota umano**
- **Metodi:** 20 donne fertili (età media 34 anni). I tamponi rettali e vaginali sono stati raccolti all'inizio dello studio e dopo il primo e il secondo ciclo di *L. Crispatus* NTCVAG04.
- **Risultati:** Alla fine dello studio il 75% avevano un tampone rettale positivo per *L. Crispatus* NTCVAG04 ed anche un tampone vaginale positivo.
- **Conclusioni:** Lo studio ha fornito la prova che *L. Crispatus* NTCVAG04, somministrato in due cicli, ha colonizzato sia l'intestino che la vagina.

TABLE II.—Summary of vaginal swabs results by visit; evaluable population.

Parameter	Total (N.=13)
<i>Lactobacillus crispatus</i> NTCVAG04 in vaginal swab at baseline	
Absent	13 (100.00%)
<i>Lactobacillus crispatus</i> NTCVAG04 in vaginal swab at visit 2	
Absent	7 (58.33%)
Present	5 (41.66%)
Missing	1
<i>Lactobacillus crispatus</i> NTCVAG04 in vaginal swab at visit 3	
Absent	4 (30.77%)
Present	8 (61.54%)

Percentages are computed on patients in the evaluable population. Only results of vaginal swabs regarding the presence of *Lactobacillus crispatus* NTCVAG04 specific DNA was considered. Vaginal swab results were considered as acceptable only if the "reason non-compliance-DNA" was empty. Missing category refers to not performed swabs or non-acceptable swab results in non-drop-out patients. One patient did not perform visit 3.

Vaginal colonization of women after oral administration of *Lactobacillus crispatus* strain NTCVAG04 from the human microbiota

Vincenzo DE LEO¹, Elisa LAZZERI², Laura GOVERNINI¹,
Anna M. CUPPONE², Lorenzo COLOMBINI², Lucia TEODORI²,
Giorgio CIPRANDI^{3*}, Francesco IANNELLI², Gianni POZZI²

Conclusions

The present study provided evidence that oral administration of *Lactobacillus crispatus* NTCVAG04 strain colonized the rectum and vagina in a large percentage of women with a history of vaginitis/vaginosis. This dual colonization confirmed the gut-vagina crosstalk, which deserves adequate studies, as recently outlined.⁴² In particular, vaginal eubiosis is a fundamental requirement to maintain healthy microbiota and homeostasis. The current study suggests that a new probiotics class could be defined, such as the "colpobiotics" characterized by a peculiar tropism for the vaginal environment. In this context, *L. crispatus* NTCVAG04 strain could be envisaged as the archetype of colpobiotics. Indeed, *L. crispatus* is the leading component of the healthy vaginal microbiota, is associated with a low prevalence of BV, and its supplementation can restore vaginal eubiosis, preventing BV recurrence and relieving BV symptoms.

After all, it has been observed that the oral route is more acceptable for the patients than the vaginal route, increasing the compliance to the treatment. Therefore, oral *L. crispatus* NTCVAG04 treatment could represent a holistic approach to managing women with vaginitis/vaginosis.

Bifidobacterium animalis subsp. lactis BL050

- ▶ Ceppo probiotico noto principalmente per i suoi benefici **sulla salute intestinale** ha anche implicazioni positive sulla salute vaginale
- ▶ La salute vaginale è mantenuta da un delicato **equilibrio** della microflora che include **sia lattobacilli sia bifidobatteri**
- ▶ **Effetto booster del *Lactis***: autoproduce vitamine del gruppo B substrato di crescita di batteri benefici effetto booster per la colonizzazione di altre specie benefiche prima dell'intestino e poi del tratto vaginale



Effetti di questa particolare «miscela» di probiotici

- ▶ Equilibrio della microflora vaginale
- ▶ Barriera protettiva contro i patogeni
- ▶ Modulazione del sistema immunitario locale
- ▶ Riduzione del pH vaginale
- ▶ Ripristino della flora dopo terapie antibiotiche

Evaluation of an Orally Administered Multistrain Probiotic Supplement in Reducing Recurrences Rate of Bacterial Vaginosis: A Clinical and Microbiological Study

Filippo Murina*, Franco Vicariotto

Lower Genital Tract Disease Unit, V. Buzzi Hospital, University of Milan, Milan, Italy
Email: *filippomurina@tin.it

- **Metodi:** 75 pazienti con VB. Tutti i pazienti sono stati trattati con metronidazolo per via vaginale con diverse formulazioni poi è stata offerta la possibilità di utilizzarne una miscela di: *Lactobacillus plantarum* PBS067, *Lactobacillus rhamnosus* LRH020 e *Bifidobacterium animalis lactis* BL050 con un contenuto di 3×10^9 CFU/capsula.
- **Risultati:** Il tasso di recidiva della BV dopo il trattamento con la miscela di probiotici era di circa 16%, rispetto al 40% nel gruppo di controllo.
- **Conclusione:** Lo studio ha dimostrato che il trattamento complementare di probiotici ceppo-specifici dopo la terapia antibiotica, riduce le potenziali recidive e l'uso ciclico di ulteriori antibiotici.

Bifidobacterium animalis subsp. *Lactis* BL050 , *Lacticaseibacillus rhamnosus* LRH020 e *Lactiplantibacillus plantarum* PB067

From a clinical point of view, since metronidazole, the most commonly prescribed antibiotic to treat BV, causes only transient suppression of the *Gardnerella vaginalis* populations in the vagina [22], the combined therapy with this antibiotic and Intimique® Femme can successfully reduce the anaerobic bacterial pathogens responsible for BV, delaying or preventing relapses and vaginal infection recurrences, thus preventing the administration of antibiotics in repetitive courses. The increased success rate of the combined therapy can be strongly correlated with the relative microbiota composition at the end of the study. After the reintegration period (AB and subsequent 14 days of probiotics), the recovery of *Lactobacillus*-dominated microbiota was similar in the two groups, while a strong difference was represented by the unchanged dysbiotic portion in the control group and a partial dysbiotic composition in the active group, when compared to basal condition. At the end of the observation period, it was evident that the dysbiotic features in the negative control have been maintained and are probably at the basis of the recurrences episodes. On the contrary, partially disrupted microbiota in the probiotic group had turned into an almost totally *Lactobacillus*-dominated one, which is in line with our recurrences outcome.

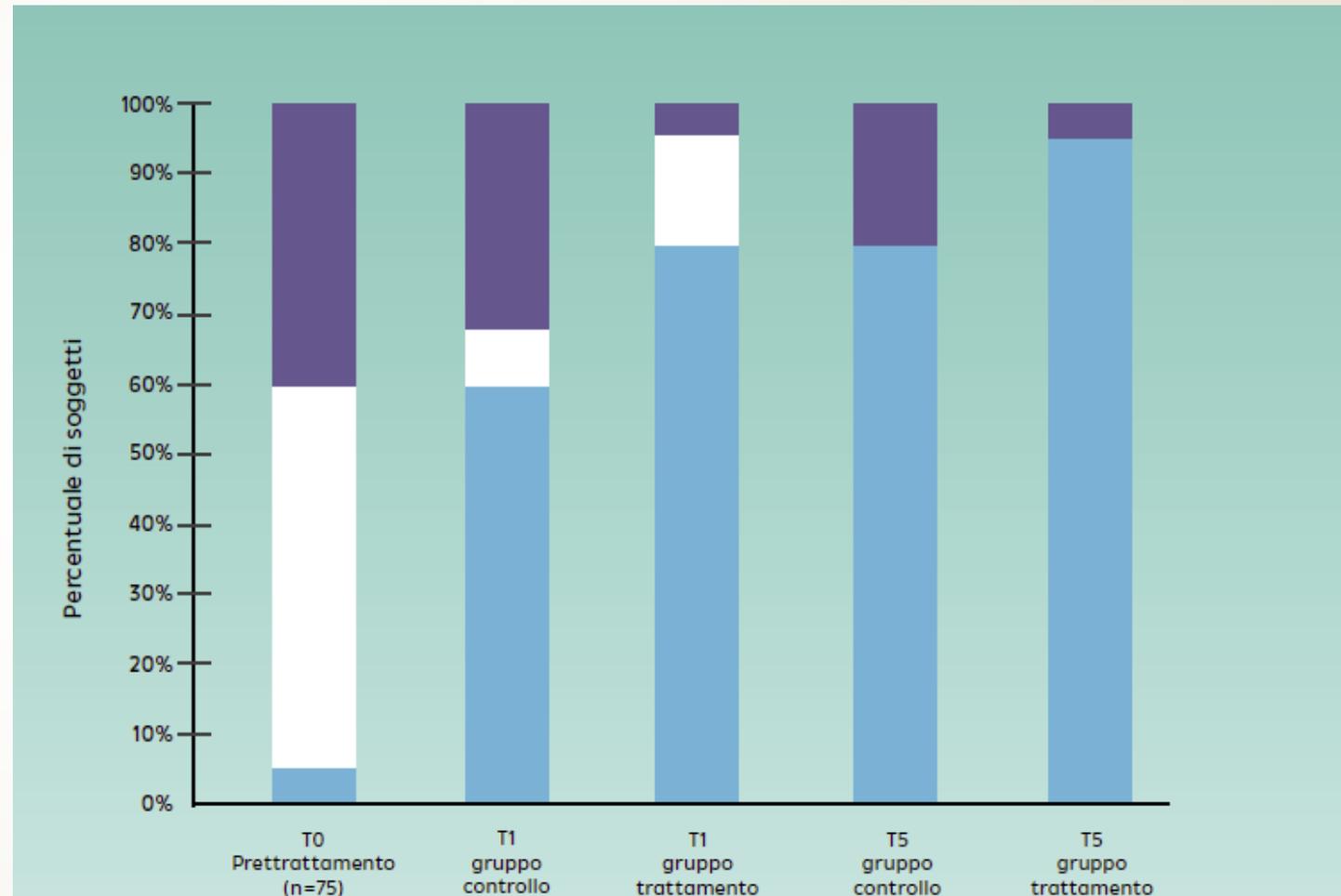
Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BL050 , *Lacticaseibacillus rhamnosus LRH020* e *Lactiplantibacillus plantarum PB067*

Riduzione della Vaginosi batterica e ripristino del microbiota vaginale

75 partecipanti:

- 25 gruppo controllo (antibiotico)
- 50 gruppo trattamento (miscela probiotica e antibiotico)

T1= 1 mese e T5= 5 mesi



Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BL050 , *Lacticaseibacillus rhamnosus LRH020* e *Lactiplantibacillus plantarum PB067*

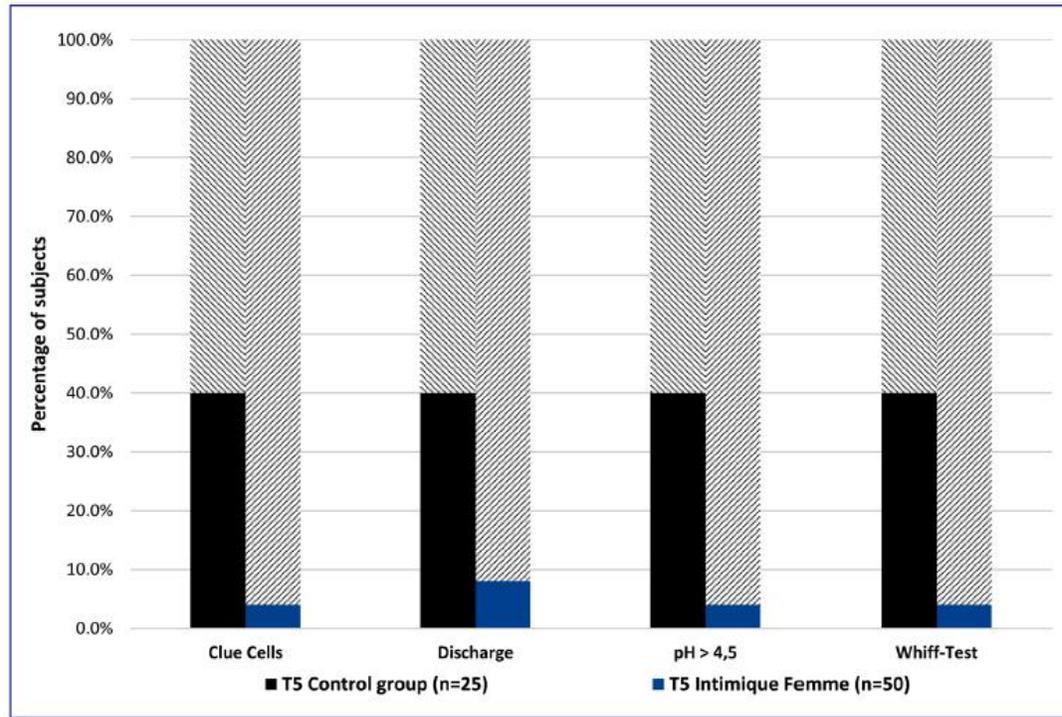
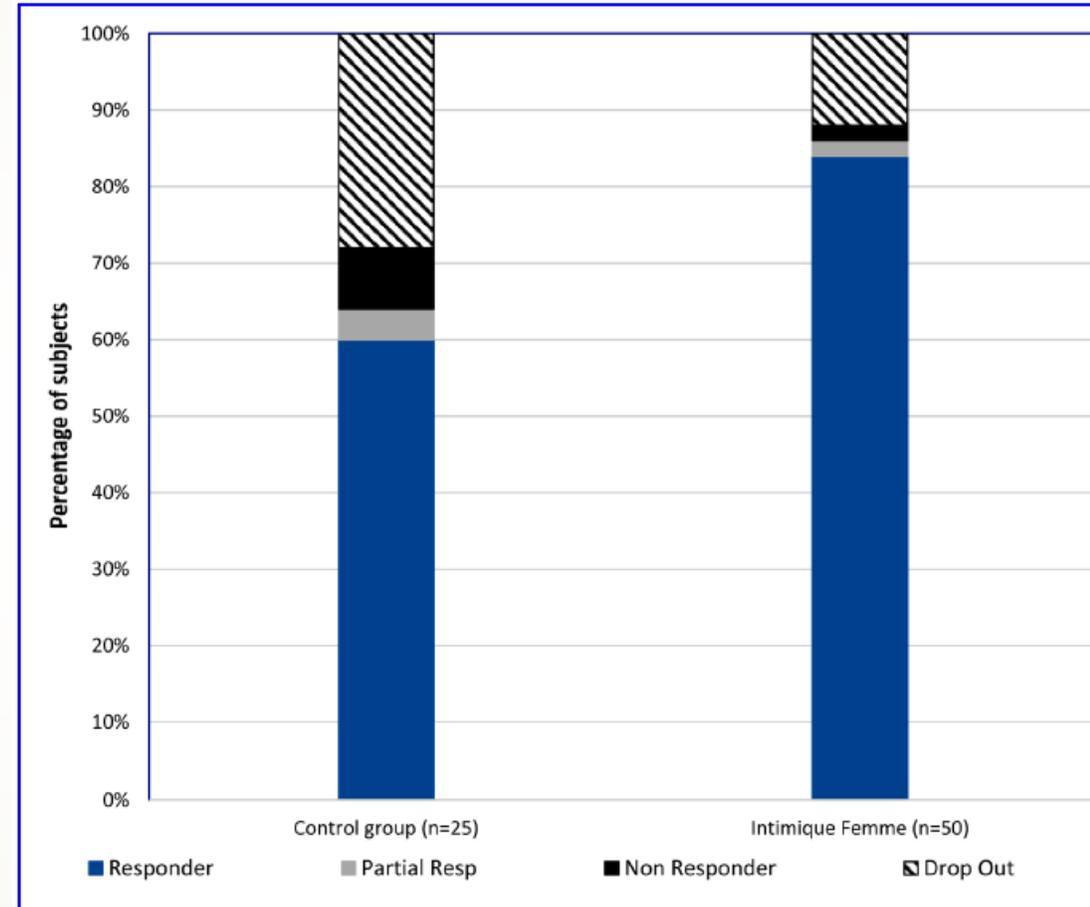


Figure 2. Percentages of subjects presenting the four Amsel's criteria for BV diagnosis after five months from antibiotic treatment. Gray bars refer to control group, treated only with antibiotic. Blue bars refer to the active group which complemented the antibiotic therapy with the probiotic supplementation.





Check for updates

Cite this article

Mezzasalma, V., Manfrini, E., Ferri, E. *et al.* Orally administered multispecies probiotic formulations to prevent uro-genital infections: a randomized placebo-controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet* **295**, 163–172 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4235-2>

- **... uno studio pilota randomizzato controllato con placebo**
- **Metodi:** I soggetti sono stati divisi casualmente in tre gruppi (F_1, F_2, F_3). Ciascun gruppo ha ricevuto una somministrazione orale giornaliera di miscele probiotiche (per 14/21 giorni) contenenti:
 - Lactobacillus acidophilus e Lactobacillus reuteri (F_1),
 - **Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus e Bifidobacterium animalis subsp. lactis (F_2)**
 - placebo (F_3)
- **Risultati:** Sono stati rivelati nei tamponi aumenti dei probiotici nei gruppi F1 e F2 comparati al placebo hanno mostrato attività antimicrobiche.
- **Conclusione: Entrambe le formulazioni probiotiche F_1 e F_2 hanno dimostrato la loro attività antimicrobica contro i patogeni responsabili della disbiosi e delle infezioni vaginali.**

Results: L. acidophilus and L. reuteri as well as L. plantarum, L. rhamnosus and B. lactis were significantly increased on 7 days in the groups administered with F_1 and F_2, respectively, compared to group F_3. A similar significant trend was observed on 21 days, 7 days after the wash-out. F_1 and F_2 showed coherent anti-microbial properties.

Conclusion: Both probiotic formulations F_1 and F_2, chosen because of their anti-microbial activity against pathogens responsible for vaginal dysbiosis and infections, led to vaginal detection and enhancement of the amount of species of formulates when orally administered. This work provides the basis for further clinical investigations of the F_1 and F_2 capacity to prevent or treat uro-genital infections.



FATTORE
SINERGICO CHE
NE AMPLIFICA
L'EFFICACIA

LATTOFERRINA
MICROINCAPSULATA



LATTOFERRINA

- ▶ La lattoferrina, è una proteina con **proprietà antimicrobiche, antinfiammatorie e immunomodulatorie**, capace di legare il ferro e creare un ambiente sfavorevole per la crescita di batteri patogeni.
- ▶ La **lattoferrina** gioca un ruolo fondamentale nel trattamento delle vaginiti grazie alla sua capacità di ripristinare e favorire l'equilibrio della flora batterica vaginale che può risultare alterata in queste condizioni.

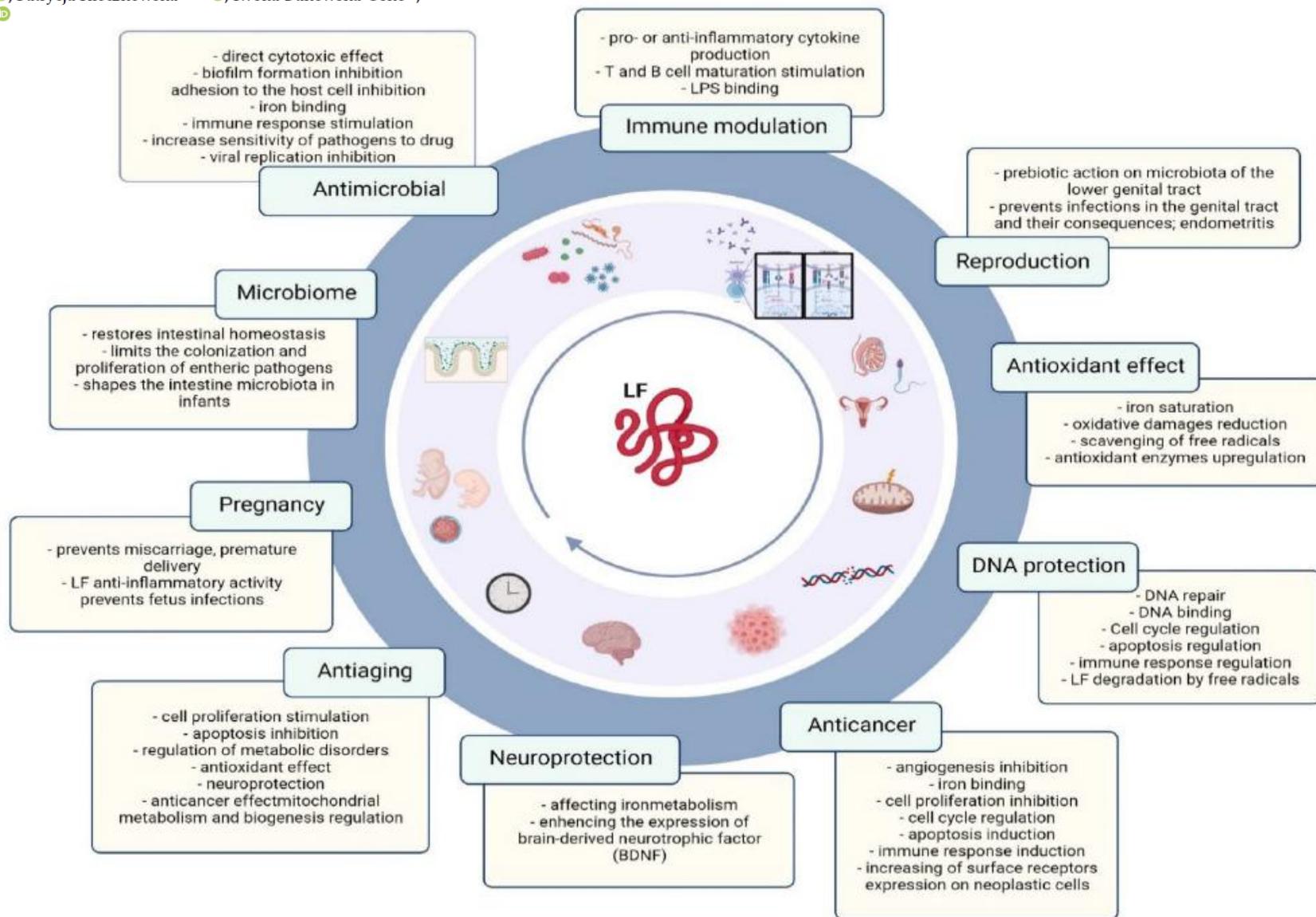
LATTOFERRINA

- ▶ La lattoferrina (LF) è un componente delle proteina del siero di latte della maggior parte dei mammiferi, probabilmente ad eccezione di cani e ratti. La concentrazione di lattoferrina nel latte dipende dalla fase della lattazione. È stato dimostrato che il colostro può contenere fino a sette volte più LF rispetto al latte maturo.
- ▶ Le cellule del corpo umano possono produrre lattoferrina e si trova anche in molti organi e cellule del corpo umano. La sua presenza è stata confermata nei reni, nei polmoni, nella cistifellea, nel pancreas, nell'intestino, nel fegato, nella prostata, nella saliva, nelle lacrime, negli spermatozoi, nel liquido cerebrospinale, nelle urine, nelle secrezioni bronchiali, nelle perdite vaginali, nel liquido sinoviale, nel sangue del cordone ombelicale, nel plasma sanguigno e nelle cellule del sistema immunitario.
- ▶ È presente ovunque il corpo abbia bisogno di una protezione rapida ed efficace contro le minacce esterne.
- ▶ LF è costituito da una semplice catena polipeptidica costituita da due lobi globulari con un'estremità carbossilica (C) e un'estremità amminica (N) collegate da un'elica. Ogni lobo è costituito da due domini noti come C1, C2, N1 e N2, che formano un foglio . A causa del polimorfismo genetico e dei diversi processi post-trascrizionali e post-traduzionali, la lattoferrina può essere presente in molte varianti

Review

The Lactoferrin Phenomenon—A Miracle Molecule

Paweł Kowalczyk ¹, Katarzyna Kaczyńska ², Patrycja Kleczkowska ^{3,4,*}, Iwona Bukowska-Ośko ⁵, Karol Kramkowski ⁶ and Dorota Sulejczak ^{7,*}



LA LATTOFERRINA

- ▶ LF protegge anche dalle infezioni del tratto gastrointestinale, sia virali che batteriche, fungine e protozoarie .
- ▶ Molti test hanno dimostrato l'effetto protettivo della LF negli stati di endotossitemia, batteriemia, sepsi ed enterite necrotica nei neonati, nella colite infiammatoria e dopo resezione parziale intestinale.
- ▶ LF ha proprietà antibatteriche in relazione ai batteri Gram-negativi e Gram-positivi, grazie alle quali è utile per combattere gli agenti patogeni, previene la formazione di biofilm da parte di batteri patogeni, come lo *Staphylococcus aureus* o la verga d'olio blu (*Pseudomonas aeruginosa*) . LF supporta il trattamento dell'infezione gastrica causata da *Helicobacter pylori* .
- ▶ Il meccanismo d'azione della LF può comprendere, tra l'altro, l'inibizione diretta o l'uccisione delle cellule microbiche, l'attivazione/inibizione del sistema immunitario o il miglioramento della tenuta epiteliale intestinale stimolando la produzione di proteine della giunzione stretta. Inoltre, il legame del ferro da parte di LF rende la sua assenza associata a un concomitante arresto della crescita batterica, che protegge il corpo dalle infezioni. Ha anche un effetto immunomodulante, stimolando il corpo a sintetizzare citochine e chemochine, oltre ad accelerare la maturazione delle cellule del sistema immunitario.

LATTOFERRINA

- ▶ La lattoferrina umana (abbreviata in hLF) possiede il 77% di somiglianze con la forma bovina (bLF) nell'aspetto delle sequenze di aminoacidi, sebbene la lattoferrina bovina sia solitamente studiata, perché è più facile da ottenere. È stato stimato che in un bicchiere di latte vaccino troveremo circa 25-75 mg di questa proteina. Allo stesso tempo, sembra che il bLF non sia la scelta ideale a causa delle differenze che possono alterare il suo potenziale antivirale e antimicrobico quando viene utilizzato nella terapia umana, ma alcuni autori sottolineano la sua più forte attività antimicrobica.
- ▶ LF ha anche proprietà antivirali e lavora in sinergia con farmaci antivirali come l'aciclovir, la ribavirina o la zidovudina . LF è in grado di legarsi a recettori, come ACEII , utilizzato da SARS-CoV-2 come sito di ancoraggio nella membrana cellulare e quindi inibire l'adsorbimento del patogeno nella cellula.
- ▶ Inoltre, LF è in grado di bloccare i recettori di superficie del patogeno e impedirgli di legarsi alla cellula bersaglio. È stato dimostrato che le sue proprietà antimicotiche, anche contro i dermatofiti e di supporto all'azione dei farmaci antimicotici

Mini-review: Lactoferrin: a bioinspired, anti-biofilm therapeutic

M.C. Ammons* and V. Copié

Department of Chemistry and Biochemistry, Montana State University, Bozeman, MT, USA

(Received 12 October 2012; final version received 25 January 2013)

Medically relevant biofilms have gained a significant level of interest, in part because of the epidemic rise in obesity and an aging population in the developed world. The associated comorbidities of chronic wounds such as pressure ulcers, venous leg ulcers, and diabetic foot wounds remain recalcitrant to the therapies available currently. Development of chronicity in the wound is due primarily to an inability to complete the wound healing process owing to the presence of a bioburden, specifically bacterial biofilms. New therapies are clearly needed which specifically target biofilms. Lactoferrin is a multifaceted molecule of the innate immune system found primarily in milk. While further investigation is warranted to elucidate mechanisms of action, *in vitro* analyses of lactoferrin and its derivatives have demonstrated that these complex molecules are structurally and functionally well suited to address the heterogeneity of bacterial biofilms. In addition, use of lactoferrin and its derivatives has proven promising in the clinic.

Keywords: lactoferrin; lactoferricin; biofilm; chronic wound

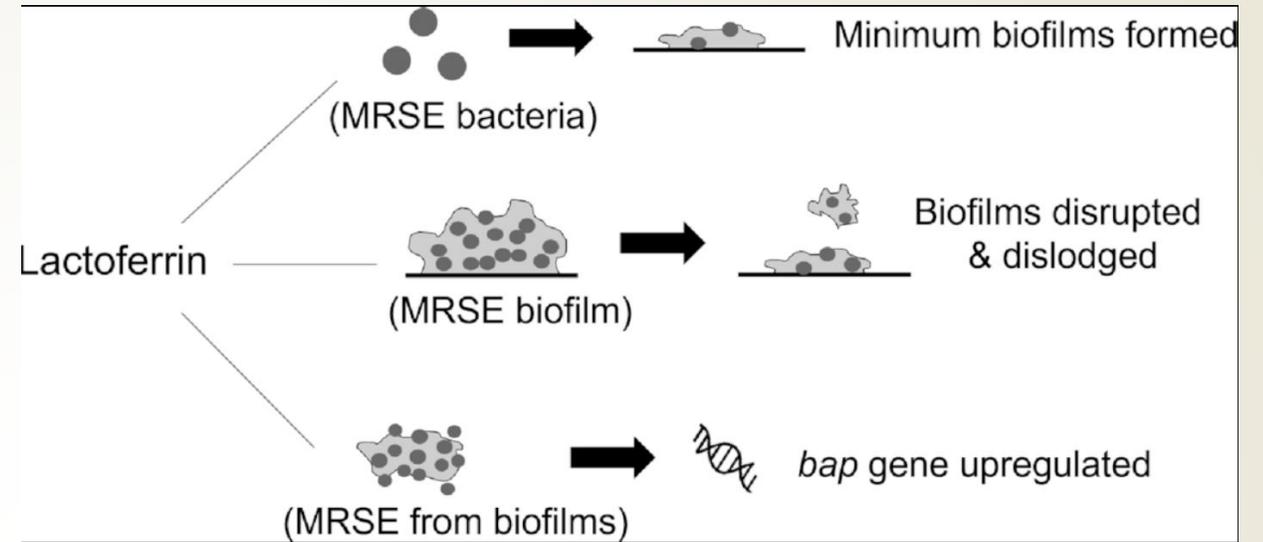
The versatile character of lactoferrin is attributable to a number of peptide derivatives characterized as antimicrobial peptides, including lactoferrampin. Originally identified as residues 268–284 of bovine lactoferrin,

lactoferrampin has demonstrated efficacy against *Candida albicans*, as well as a number of bacterial species including the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa* (van der Kraan et al. 2004). Antimicrobial peptides such as those derived from lactoferrin generally contain alternating positive and uncharged residues that result in a structural motif of a positively charged α -helix. This structure effectively mediates membrane disruption through preferential binding to negatively charged microbial cell membranes in contrast to more neutral eukaryotic cell membranes. However, if the net positive charge of the molecule is too high, the ability of the peptide to permeabilize the bacterial membrane decreases. This is likely to be because electrostatic inter-

dott.ssa Claudia Guaraldi - 2025

Analisi in vitro della lattoferrina hanno dimostrato che le molecole sono strutturalmente e funzionalmente adatte per affrontare l'eterogeneità dei biofilm batterici

Ramona Khanum, Pooi Yin Chung, Stuart C. Clarke, and Beek Yoke Chin. 2023. **Lactoferrin modulates the biofilm formation and *bap* gene expression of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*.** *Canadian Journal of Microbiology*. **69**(2): 117-122. <https://doi.org/10.1139/cjm-2022-0135>



Lactoferrin is an innate glycoprotein with broad antibacterial and antibiofilm properties. The autonomous antibiofilm activity of lactoferrin against Gram-positive bacteria is postulated to involve the cell wall and biofilm components. Thus, the prevention of biomass formation and eradication of preformed biofilms by lactoferrin was investigated using a methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) strain. Additionally, the ability of lactoferrin to modulate the expression of the biofilm-associated protein gene (*bap*) was studied. The *bap* gene regulates the production of biofilm-associated proteins responsible for bacterial adhesion and aggregation. In the in vitro biofilm assays, lactoferrin prevented biofilm formation and eradicated established biofilms for up to 24 and 72 h, respectively. Extensive eradication of MRSE biofilm biomass was accompanied by the significant upregulation of *bap* gene expression. These data suggest the interaction of lactoferrin with the biofilm components and cell wall of MRSE, including the biofilm-associated protein.

Bovine Lactoferrin and Current Antifungal Therapy Against *Candida Albicans*: A Systematic Review and Meta-Analysis

Maureen M. Stella, Robby Soetedjo, Kevin Tandarto, Zita Arieselia, Regina Regina

Abstract

Candida albicans is an important causative organism of opportunistic fungal infection, and it is a growing medical concern due to the increasing usage of broad-spectrum antibiotics, immunosuppressant agents, and other immunocompromising conditions. Currently, bLf and antifungal drugs have been known to have synergistic effects, increasing the drug's efficacy. This study aims to investigate the efficacy of the synergistic effect of bLf and antifungal drugs. This review addressed the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis guidelines. We conducted literature searches to assess the association of lactoferrin and current antifungal therapy against *Candida albicans* in ProQuest, PubMed, MEDLINE, EBSCOhost, SAGE, JSTOR, GARUDA, and Open Gray with no date restriction (until March 5th, 2021). We used Jeffrey's Amazing Statistical Program (JASP) to measure the overall size effect of MIC (minimum inhibitory concentration) between studies. A total of 7 studies retained were experimental in vitro studies. Based on the available data, 4 out of 7 studies were included in the quantitative analysis. This systematic review showed that bovine lactoferrin could help inhibit the development of azole-susceptible and azole-resistant *C. albicans*. Furthermore, there was synergistic activity between lactoferrin and various antifungals. Our meta-analysis showed that lactoferrin could significantly inhibit the *C. albicans* growth than the control group. Bovine lactoferrin and its peptide derivatives isolated from bovine milk can significantly inhibit the growth of *C. albicans*, both susceptible to azoles and those with azole resistance.

KEY WORDS: *Candida albicans*, drugs, lactoferrin, meta-analysis, systematic review

Most of the studies showed synergistic activity between bovine LF (native LF, apo LF and holo LF) with amphotericin B, lactoperoxidase, itraconazole, and ketoconazole against azole-susceptible *C. albicans*. Meanwhile, fluconazole and itraconazole showed synergistic results with LF against azole-resistant *C. albicans*. Lactoferrin also showed synergistic behavior towards azole-susceptible *C. albicans* (with itraconazole and ketoconazole) and *C. albicans* of azole-resistant (with fluconazole and itraconazole).^[11,13-18] Until now, the precise mechanism of how LF relates to the *C. albicans* cell wall is unclear. Thus, it had no opportunities to describe the sensitivity of *C. albicans* higher had isolated to LF pre-exposed to drugs through antifungal agents.^[19,23]

From the Department of Dermatology and Venereology, School of Medicine and Health Sciences, Atma Jaya Catholic University of Indonesia, Jakarta, Indonesia

Address for correspondence: Dr. Regina Regina, Department of Dermatology and Venereology, School of Medicine and Health Sciences, Atma Jaya Catholic University of Indonesia, Jakarta, Indonesia. E-mail: regina@atmajaya.ac.id

LF showed better synergistic activity with azoles (fluconazole, itraconazole and clotrimazole) and polylines (amphotericin B and nystatin) than other antifungals.^[11,13,14,18] This may be because both groups act at the exact location on the fungal cell membrane. For example, azoles affect by distorting the fungal cell membranes, blocking the step of 14 α -demethylation inside the production of ergosterol. The disrupted ergosterol production and 14 α -methyl sterols accumulation will alter fungal membrane-associated functions. Polylines can bind sterol components inside the *Candida* spp. Cell wall to help it become permeable enough. It also has been suggested that the polyenes may repress their precursor production of sterols. Hence, a compromised cell membrane will increase permeability and facilitate drug movement across the cell membrane to its targets. The increased susceptibility to LF led to exposure to azoles may also be related to these drug mechanisms on the *Candida* spp. Cell wall.^[19,23]

More clinical studies should be done to identify and maximise the antifungal effects of available drugs. These combination therapies aim to lower the antifungal agent dosage and decrease the development of drug resistance

► Questa revisione sistematica ha dimostrato che la lattoferrina bovina aiuta ad inibire lo sviluppo di *C. albicans* sensibile agli azoli e resistente agli azoli. Inoltre, è stata riscontrata un'attività sinergica tra la lattoferrina e vari antifungini.

► **La meta-analisi ha mostrato che la lattoferrina inibisce significativamente la crescita di *C. albicans* rispetto al gruppo di controllo.**

Review

Antimicrobial and Prebiotic Activity of Lactoferrin in the Female Reproductive Tract: A Comprehensive Review

Jolanta Artym and Michal Zimecki ^{*}

Bovine lactoferrin, isolated from milk, is commonly available as a dietary supplement and in functional food. The protein is safe and is well tolerated by patients. BLF has a GRAS status acknowledged by the FDA and EFSA [133]. For several decades, the protein has been commercially available worldwide, is easy to apply and relatively cheap, which additionally encourages its use in prophylaxis and therapy. Patients may take vaginal tablets with BLF only, or oral synbiotics with probiotics (mainly, several lactobacilli strains) and BLF. A large assortment of such preparations is commercially available on the international market. Gynecological synbiotics, composed of probiotic lactobacilli and prebiotic BLF, can also be purchased in some countries. They are available in the form of vaginal tablets. Numerous requirements must be considered during the development of probiotic products for the female urogenital tract so that they are considered safe [77].

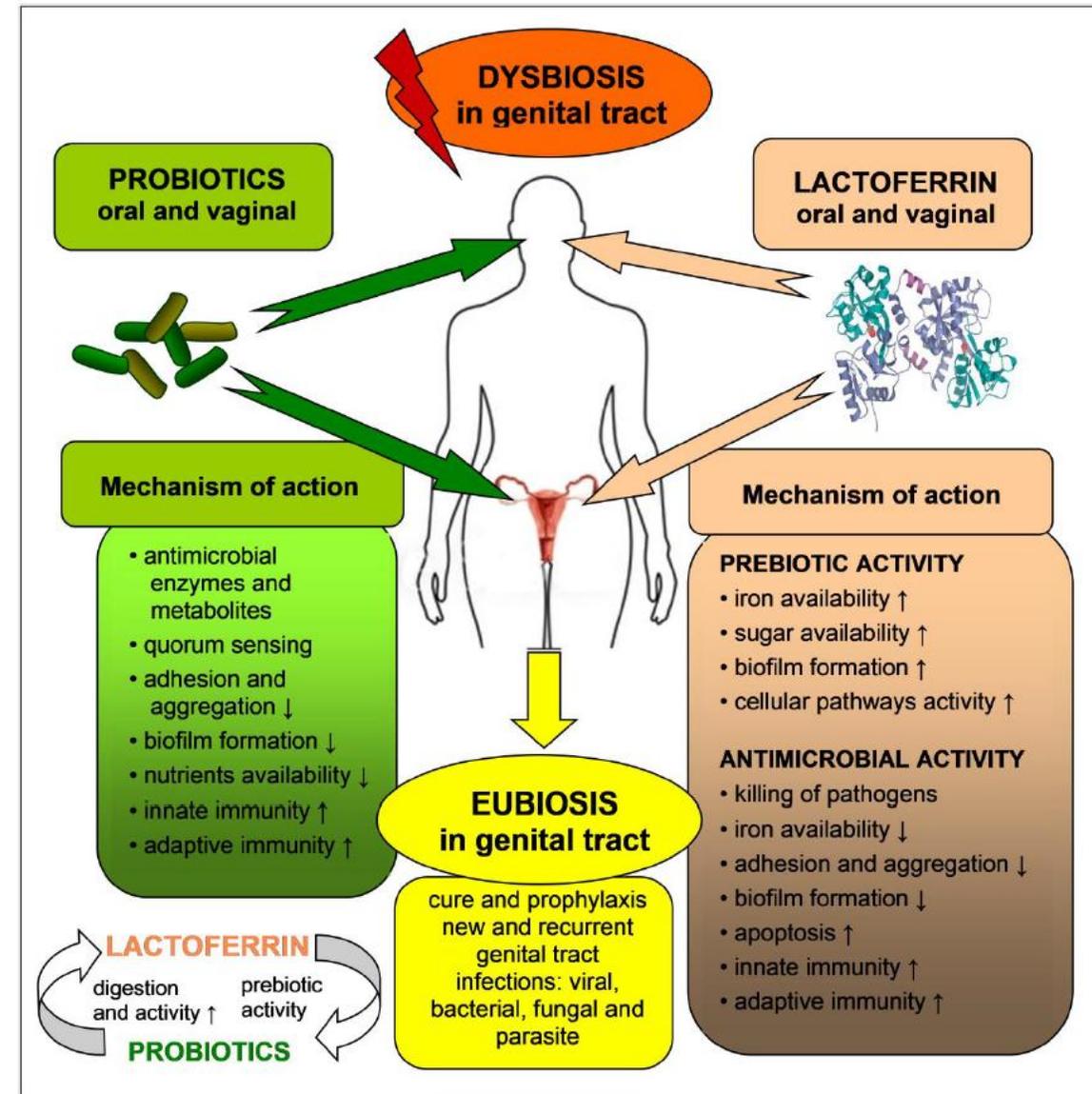
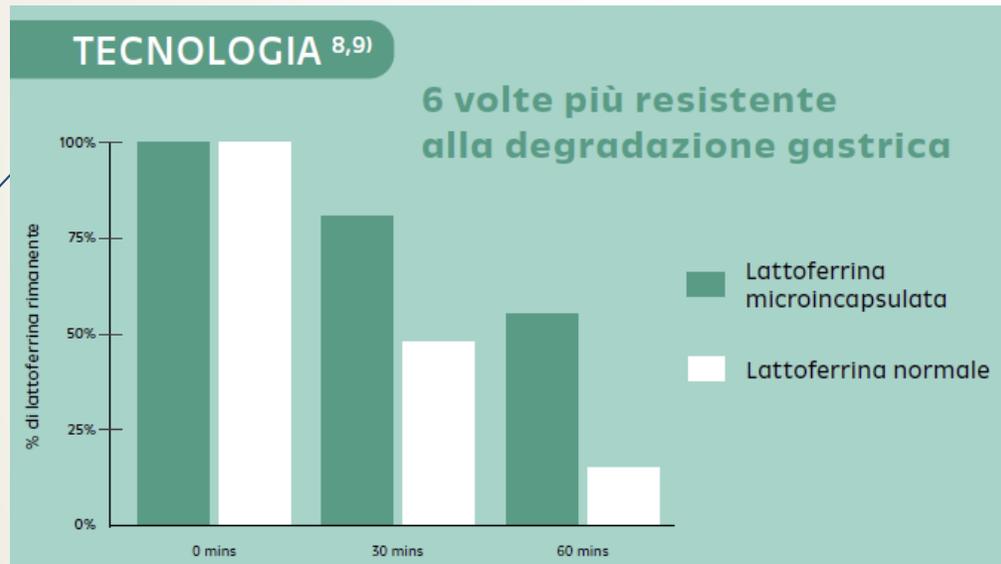


Figure 3. Joint activities of oral and vaginal probiotics and LF in the prophylaxis and cure of feminine genital tract infection and inflammation. Prebiotic and antimicrobial activities of LF are complementary. LF, via several means, destroys/inhibits the growth of pathogenic microorganisms and, at the same time, promotes the growth of symbiotic microorganisms, thus normalizing the composition of the vaginal microbiota. LF has beneficial effects on resident symbiotic bacteria and exogenous probiotic bacteria when applied orally and vaginally. LF is advantageous for the activity of probiotics. Probiotics, in turn, act enzymatically on LF by degrading the protein into more active peptides (lower left part), ↑ increase, ↓ decrease.

LATTOFERRINA MICROINCAPSULATA



- ▶ La lattoferrina è **sensibile alla degradazione** da parte degli enzimi acidi ed digestivi nello stomaco
- ▶ **Utilizzando la microincapsulazione brevettata**, questa tecnologia fornisce una barriera che protegge la lattoferrina nello stomaco e consegnandone di più nell'intestino dove può agire sui suoi bersagli.
- ▶ La **microincapsulazione** assicura che la lattoferrina sia **più biodisponibile ed efficace**.
- ▶ Realizzato con tecnologia brevettata
- ▶ Prodotto in Australia secondo i più alti standard di qualità



Article

Bioavailability of a Novel Form of Microencapsulated Bovine Lactoferrin and Its Effect on Inflammatory Markers and the Gut Microbiome: A Pilot Study

Nutrients 2018, 10, 1115; doi:10.3390/nu10081115

Clare Dix ^{1,*}  and Olivia Wright ²

- ▶ Bovine lactoferrin (bLF) can be extracted from milk or whey by ion exchange chromatography and is used in a range of infant formulaproducts where it is added to bring levels closer to what is found in human breast milk. It is also becoming a popular supplement to enhance immunity and support digestive health, iron absorption, and homeostasis. However, orally consumed LF may be lost through digestion in the stomach of humans. As such, a method to assist LF in reaching the small intestine would be beneficial. Inferrin™ (Inferrin™, Bega Bionutrients, Victoria, Australia) is a commercially available form of LF. Inferrin™ contains 50% (w/w) LF microencapsulated using Progel technology. Progel technology was invented by the University of Queensland (Brisbane, Queensland, Australia). The Progel used in Inferrin™ protects LF in low-pH conditions, but releases it in neutral pH environments.
- ▶ This feature enhances the gastro-protection of LF and potentially improves the functionality of LF.
- ▶ The development and properties of microencapsulated LF using Progel technology are described elsewhere Progel technology has been previously trialled in humans in the form of an encapsulated fish oil in milk (see ACTRN12612000634875).
- ▶ Inferrin™ provides a method of preventing the loss of structure in the early stages of digestion, allowing the LF to retain its potential health benefits. Lactoferrin absorption was measured by the amount of hLF and bLF found in serum and faecal samples collected before and after supplementation.
- ▶ Previous in-vitro research has shown that Progel microencapsulation protects the bLF from denaturation in gastric fluids, allowing the bLF to reach the intestines. Faecal content of bLF was minimal after supplementation of either product at 200 mg, suggesting that at this dose, the concentration of bLF in the faecal matter is below the limit of detection of the assay.
- ▶ Supplementation with Inferrin™ containing 600 mg bLF led to higher faecal levels of bLF after supplementation, compared to the standard bLF supplement.
- ▶ This result suggests bLF contained in Inferrin™ is protected from denaturation, potentially increasing its ability to reach the intestinal receptors and provide health benefits. This is a highly novel finding of this work. A larger trial would provide more conclusive evidence on Inferrin™ digestion and absorption.



Article

Bioavailability of a Novel Form of Microencapsulated Bovine Lactoferrin and Its Effect on Inflammatory Markers and the Gut Microbiome: A Pilot Study

Clare Dix ^{1,*}  and Olivia Wright ²

- ▶ Questo studio ha esaminato l'assorbimento e l'effetto della **lattoferrina bovina microincapsulata (InferrinTM, Bega Bionutrients, Victoria, Australia)** sui marcatori immunitari e sul microbioma.
- ▶ I soggetti hanno ricevuto lattoferrina bovina standard o InferrinTM per ciascun braccio per quattro settimane.
- ▶ **I risultati suggeriscono che l'integrazione di lattoferrina ha effetti benefici sul sistema immunitario e che l'uso di InferrinTM migliora l'assorbimento e l'efficacia.**



PRODOTTO INNOVATIVO

- **Miscela probiotica completa multistrain**

- *Lactobacillus crispatus* SP 28

pari a 1×10^9 (1 miliardo)

+

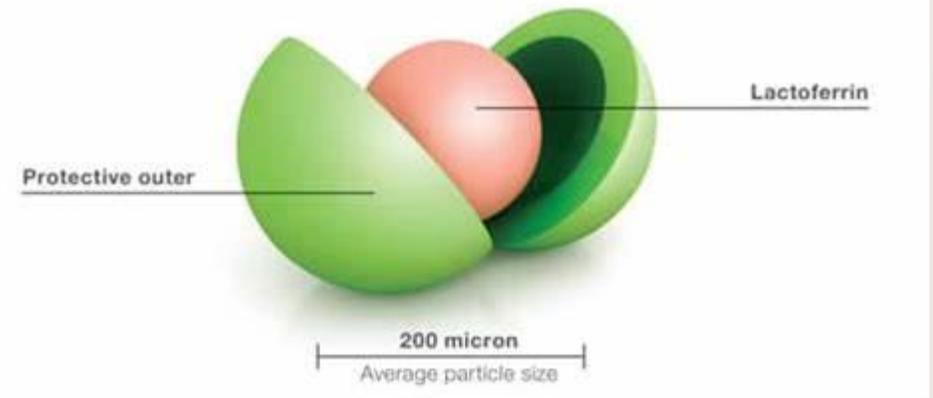
- *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BL050 pari a 1×10^9 (1 miliardo)

- *Lacticaseibacillus rhamnosus* LRH020 pari a 1×10^9 (1 miliardo)

- *Lactiplantibacillus plantarum* PBS067 pari a 1×10^9 (1 miliardo)

- Fattore sinergico che ne aumenta l'efficacia

- Lattoferrina microincapsulata 50 mg



VAGINITI

VAGINOSI BATTERICHE CANDIDOSI DA FUNGHI

Alterazione flora vaginale



Formazione di Biofilm batterico

Formazione di Biofilm fungino

Contrasta il Biofilm ¹⁾
 Scorta i lattobacilli favorendo il loro risediamento (Effetto probiotico)

Lattoferrina microincapsulata ⁷⁾

Contrasta il Biofilm ¹⁾

Stimola il sistema immunitario ²⁾

Contrasta la sovracrescita di *Candida albicans* grazie anche alla sinergia con la miscela di probiotici multi-strain ³⁾

TECNOLOGIA ^{8,9)}

6 volte più resistente alla degradazione gastrica



Miscela probiotica multi-strain

Lactobacillus crispatus SP 28 ⁴⁾

+

Bifidobacterium animalis subsp. lactis BL050 ^{5,6)}

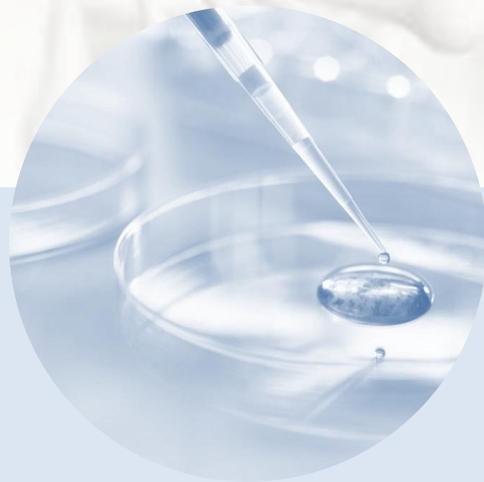
Lactocaseibacillus rhamnosus LRH020

Lactiplantibacillus plantarum PBS067

CONCLUSIONI

- ▶ Prodotto innovativo costituito da :
- ▶ MISCELA PROBIOTICA MULTISTRAIN
- ▶ LATTOFERRINA MICROINCAPSULATA 50 MG COME FATTORE SINERGICO
- ▶ INDICAZIONE COME
- ▶ COADIUVANTE DURANTE E DOPO IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO
- ▶ PREVENZIONE E RIDUZIONE DELLE RECIDIVE DI VB E VVC





Grazie



DOTT.SSA CLAUDIA GUARALDI
MEDICO SPECIALISTA IN GINECOLOGIA ED OSTETRICIA