

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE**

**“AMEDEO AVOGADRO”**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO**

**Corso di Laurea Magistrale in Farmacia**

**TESI DI LAUREA**

***Modulazione farmacologica e immunitaria del microambiente  
vaginale nella prevenzione e nel trattamento della vaginosi  
batterica***

**Relatrice**

**Prof. Silvia Fallarini**

**Candidata**

**Elena Odoardi**

**Anno Accademico 2024-2025**

**Sessione straordinaria A.A. 2024-2025**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE**

**“AMEDEO AVOGADRO”**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO**

**Corso di Laurea Magistrale in Farmacia**

**TESI DI LAUREA**

***Modulazione farmacologica e immunitaria del microambiente  
vaginale nella prevenzione e nel trattamento della vaginosi  
batterica***

**Relatrice**

**Prof. Silvia Fallarini**

**Candidata**

**Elena Odoardi**

**Anno Accademico 2024-2025**

**Sessione straordinaria A.A. 2024-2025**

*Non scholae, sed vitae discimus*

*~ Seneca*

# INDICE

## Capitolo 1 – Epidemiologia, patogenesi e implicazioni cliniche della vaginosi batterica

- Epidemiologia e rilevanza clinica
- Meccanismi immuno-infiammatori
- Impatto sulle infezioni sessualmente trasmissibili e sulla salute riproduttiva

## Capitolo 2 – Terapia antibiotica convenzionale

- Tecniche diagnostiche
- Farmaci comunemente impiegati
- Efficacia clinica e limiti della terapia antibiotica
- Gestione clinica delle recidive
- Gestione clinica dei partner sessuali

## Capitolo 3 – Probiotici nella vaginosi batterica

- Ruolo protettivo dei lattobacilli
- Principali ceppi studiati
- Riduzione delle recidive e confronto tra somministrazione orale e vaginale
- Timing di impiego
- Aderenza e tollerabilità
- Probiotici e vaginosi batterica asintomatica

## Capitolo 4 – Strategie terapeutiche emergenti

- Terapie anti-biofilm
- Metaboliti lattobacillari e postbiotici
- Composti di origine naturale
- Strategie terapeutiche combinate

## Capitolo 5 – Prospettive future

- Strategie di modulazione diretta del microbiota vaginale
- Target immunologici futuri

Conclusioni

Bibliografia

Ringraziamenti

## INTRODUZIONE

Il presente lavoro ha l'obiettivo di analizzare le strategie di modulazione farmacologica e immunitaria del microambiente vaginale, nella prevenzione e nel trattamento della vaginosi batterica, con particolare attenzione al ruolo dei probiotici come potenziale supporto alla terapia.

La vaginosi batterica (VB) rappresenta una delle più comuni forme di disbiosi vaginale ed è caratterizzata dalla perdita del normale equilibrio dei lattobacilli e dalla proliferazione di specie batteriche patogene come *Gardnerella spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Megasphaera spp.*, *Sneathia spp.* e altri batteri anaerobi. Si stima che colpisca circa il 23-29% delle donne in età riproduttiva a livello globale. Negli Stati Uniti, sono state riportate prevalenze più elevate, comprese tra il 29% e il 49%. Questa condizione, spesso recidivante, è associata ad un aumentato rischio di complicanze ginecologiche e ostetriche, tra cui aborto spontaneo e parto prematuro, rischio più elevato di infezioni sessualmente trasmissibili e malattia infiammatoria pelvica (Abbe & Mitchell, 2023; Peebles, et al., 2019).

Nonostante la disponibilità di trattamenti antimicrobici efficaci nel breve termine, le percentuali di recidiva rimangono elevate: uno studio ha evidenziato un tasso di recidiva del 58% entro dodici mesi dal trattamento con metronidazolo per via orale (Bradshaw, et al., 2006). Ciò suggerisce che l'eradicazione dei patogeni non sia sufficiente a ristabilire un equilibrio stabile del microambiente vaginale. L'attenzione della ricerca si è quindi progressivamente spostata verso approcci in grado di modulare l'ecosistema vaginale, intervenendo sia sul piano farmacologico, mediante nuove formulazioni e modalità di somministrazione, sia sul piano immunitario, attraverso strategie che mirano al ripristino della barriera mucosale e alla regolazione della risposta infiammatoria locale.

In questo contesto, un ruolo crescente è stato attribuito ai probiotici, considerati come veri e propri interventi terapeutici complementari. L'interesse nei loro confronti deriva dalla capacità dimostrata di alcuni ceppi di *Lactobacillus* di aderire all'epitelio vaginale, competere con i patogeni e stimolare risposte immunitarie protettive (Petrova, et al., 2015). Diversi studi clinici e meta-analisi hanno evidenziato che l'impiego di probiotici, in associazione o in seguito a terapia antibiotica, può ridurre le recidive e favorire la ricostituzione di una flora vaginale fisiologica. Tuttavia, la letteratura rimane eterogenea, e non tutti i protocolli hanno mostrato risultati sovrapponibili, rendendo necessaria un'analisi critica delle evidenze e una riflessione sui possibili limiti metodologici.

Il presente lavoro nasce dunque dall'esigenza di approfondire le strategie terapeutiche che mirano a modificare attivamente il microambiente vaginale. A tal fine, verranno analizzate le principali evidenze scientifiche relative ai meccanismi d'azione dei farmaci attualmente impiegati nella terapia della vaginosi batterica, alle loro interazioni con il sistema immunitario locale e alle prospettive offerte dai probiotici e delle strategie terapeutiche emergenti. Infine, saranno approfondite le prospettive future della ricerca, con particolare attenzione agli approcci orientati alla modulazione del microbiota e ai futuri target immunologici coinvolti nella persistenza della disbiosi e nella tendenza alla recidiva.

# CAPITOLO 1 - Epidemiologia, patogenesi e implicazioni cliniche della vaginosi batterica

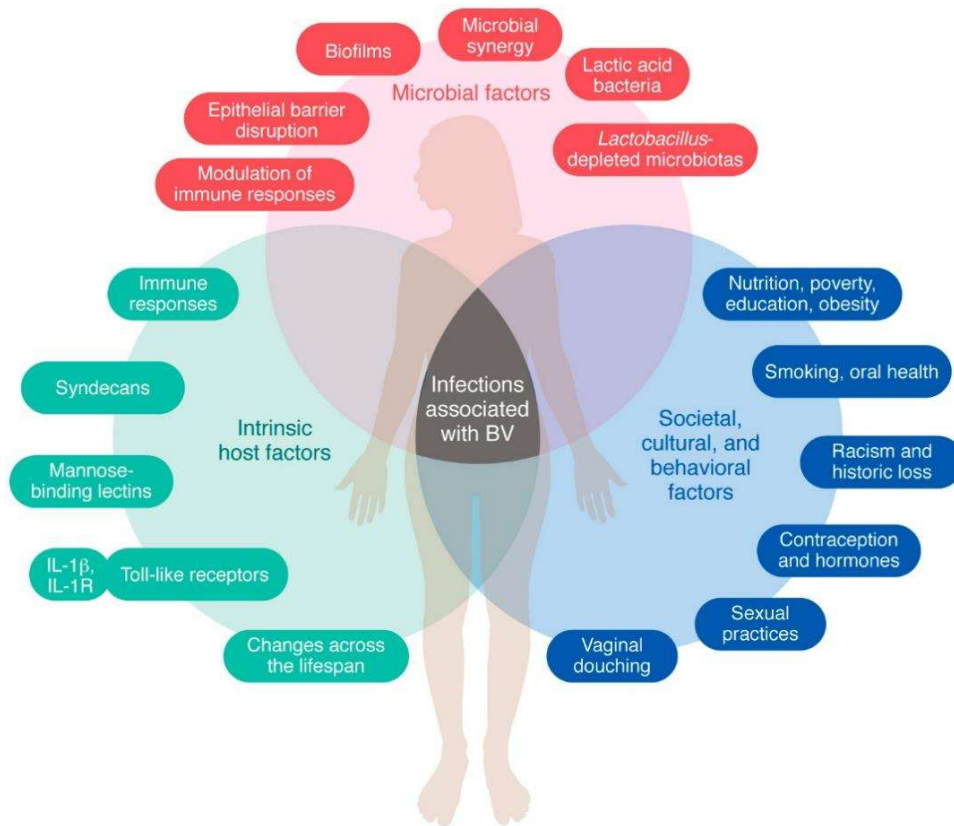
## Epidemiologia e rilevanza clinica

La vaginosi batterica (VB) è ad oggi una delle condizioni ginecologiche più diffuse nelle donne in età riproduttiva, ed è riconosciuta come una condizione disbiotica caratterizzata dalla riduzione o perdita di lattobacilli dominanti (in particolare di *Lactobacillus crispatus*, *L. jensenii* e *L. gasseri*), e dalla crescita di un gruppo eterogeneo di batteri anaerobi, tra cui *Gardnerella spp.*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.* e *Sneathia spp.*

Dal punto di vista clinico, i sintomi includono perdite vaginali omogenee, bianco-grigiastre e di consistenza fluida, spesso associate a un odore amminico intenso (“fishy odor”), che tende ad accentuarsi dopo i rapporti sessuali e/o durante le mestruazioni. È generalmente priva di segni infiammatori evidenti, come prurito, bruciore o dolore vulvare, che risultano assenti o lievi nella maggior parte dei casi; infatti, una quota significativa di donne (50-75%) presenta la condizione in forma asintomatica. Questa elevata prevalenza contribuisce in modo significativo alla sottostima della reale diffusione della condizione e pone rilevanti questioni cliniche e di sanità pubblica (Mondal, et al., 2023).

Oltre alle manifestazioni biologiche, la VB può influire anche sul benessere psicologico, la vita relazionale e la qualità di vita della donna, generando stress, imbarazzo e riduzione dell'autostima, soprattutto nei casi ricorrenti. Le pazienti descrivono inoltre frustrazione e senso di perdita di controllo legati alla difficoltà nel gestire i sintomi e alla loro natura imprevedibile (Brusselmans, et al., 2023).

In base a una meta-analisi sistematica che ha stimato la prevalenza del disturbo in donne in età riproduttiva, la VB risulta ampiamente diffusa a livello globale, con una prevalenza stimata compresa tra circa 23% e 29% nelle diverse regioni del mondo (ad esempio, 23% in Europa e Asia centrale, 24% in Asia orientale e Pacifico e nelle Americhe, 25% in Medio Oriente e Africa settentrionale e in Africa subsahariana, fino al 29% in Asia meridionale). L'analisi ha inoltre documentato un elevato onere economico, con stime di costi sanitari globali annuali di circa 4,8 miliardi di dollari USA (Peebles, et al., 2019).



*Figura 1. Modello multifattoriale della vaginosi batterica che integra fattori microbici, fattori intrinseci dell'ospite e fattori sociali, culturali e comportamentali nella comparsa e nella persistenza della condizione (Gilbert, et al., 2025)*

Negli ultimi anni, l'epidemiologia della vaginosi batterica si è progressivamente allontanata da un modello puramente infettivologico, centrato sulla presenza di specifici microrganismi patogeni, per adottare una prospettiva multifattoriale più ampia. In questo contesto, le osservazioni riportate nella recente review di Gilbert et al. (2025) forniscono una cornice interpretativa particolarmente utile. La Figura 1, sintetizza visivamente tale cambiamento di paradigma, evidenziando come la condizione non derivi da un singolo fattore causale, ma emerga piuttosto dall'interazione dinamica tra diverse cause: fattori microbici, fattori intrinseci dell'ospite, fattori sociali, culturali e comportamentali. L'insieme di questi elementi consente di spiegare la marcata complessità ed eterogeneità della condizione.

#### *Fattori microbici*

Il primo elemento è rappresentato dai fattori microbici, che costituiscono la base biologica della disbiosi vaginale. In condizioni di eubiosi, l'ecosistema vaginale è generalmente dominato da lattobacilli produttori di acido lattico, i quali contribuiscono al mantenimento di un pH acido,

alla produzione di metaboliti antimicrobici e alla stabilizzazione della barriera epiteliale. Nella VB si osserva una transizione verso comunità polimicrobiche anaerobiche caratterizzate da una maggiore diversità batterica e dalla perdita della dominanza dei lattobacilli.

Un altro aspetto evidenziato è la formazione di biofilm polimicrobici sulla superficie dell'epitelio vaginale. Viene a crearsi un microambiente vaginale protetto, che facilita la persistenza batterica e riduce l'efficacia dei meccanismi di difesa dell'ospite. Il biofilm contribuisce inoltre, alla resistenza alle terapie antimicrobiche e rappresenta un fattore cruciale nella tendenza alla recidiva.

La deplezione dei lattobacilli comporta invece una riduzione della produzione di acido lattico e di altre sostanze antimicrobiche, con conseguente aumento del pH vaginale e colonizzazione da parte di microrganismi associati a VB. Tale alterazione modifica l'equilibrio tra comunità microbiche, favorendo un assetto in cui predominano specie in grado di modulare o sfuggire alla risposta immunitaria locale.

La sequenza patogenetica che conduce dalla condizione di eubiosi alla disbiosi associata alla vaginosi batterica è schematizzata nella Figura 2. In condizioni fisiologiche, gli estrogeni favoriscono la maturazione dell'epitelio vaginale e l'accumulo di glicogeno, che rappresenta il principale substrato metabolico per i lattobacilli. Questi microrganismi producono acido lattico, contribuendo al mantenimento di un ambiente vaginale acido con pH inferiore a 4,5.

Quando i fattori protettivi dell'ospite si riducono, si verifica un aumento del pH vaginale che favorisce la colonizzazione dell'epitelio da parte di *Gardnerella vaginalis* e di altri batteri anaerobi. Questi microrganismi possono aderire alla superficie epiteliale e formare biofilm, determinando una progressiva predominanza batterica e una riduzione delle proteine mucosali coinvolte nei meccanismi di difesa locali.

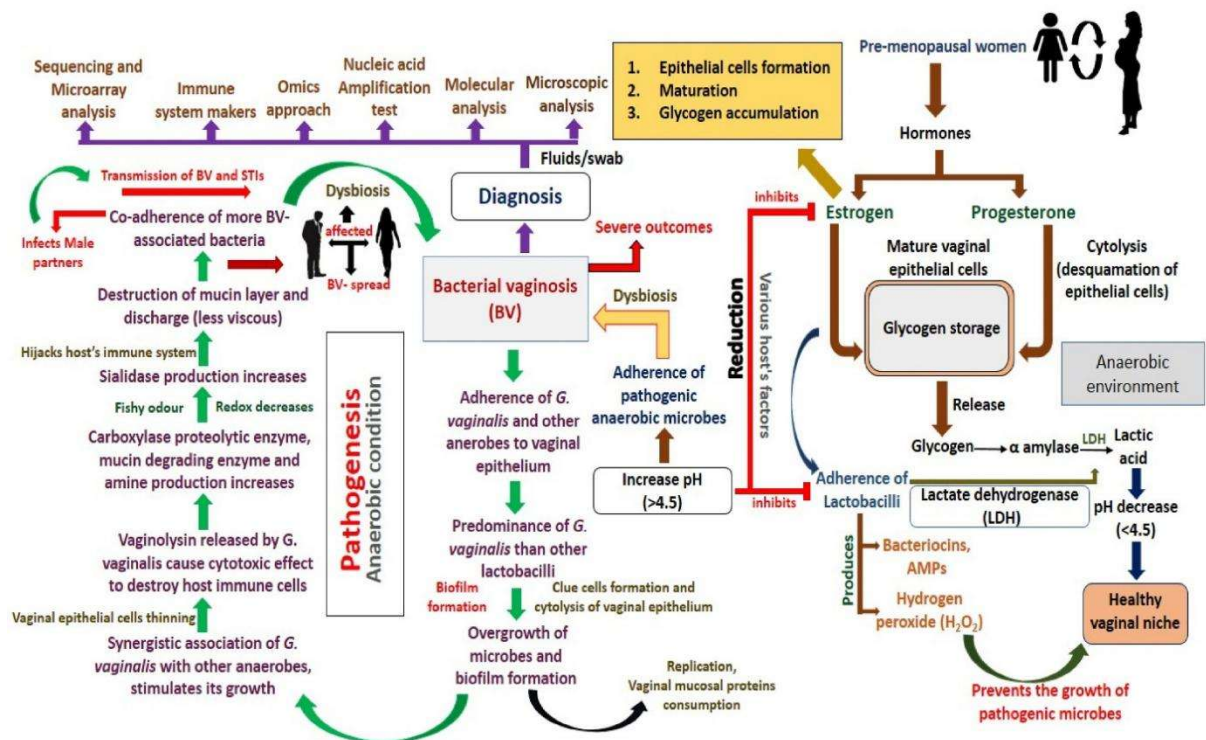


Figura 1. Sequenza patogenetica che conduce dalla condizione di eubiosi alla disbiosi associata alla vaginosi batterica, con perdita della dominanza lattobacillare, aumento del pH vaginale e colonizzazione da parte di batteri anaerobi (Mondal, et al., 2023)

### Fattori intrinseci dell'ospite

Il secondo elemento riguarda le caratteristiche dell'ospite, che influenzano in modo determinante la suscettibilità individuale alla VB. Tra questi rientrano fattori dell'immunità innata mucosale, fattori genetici, variazioni ormonali e cambiamenti fisiologici.

La mucosa vaginale è dotata di un sistema immunitario locale complesso che comprende recettori dell'immunità innata, quali i *Toll-like receptors* (TLR), molecole di riconoscimento come le lectine leganti il mannosio e mediatori pro-infiammatori tra cui l'interleuchina (IL)-1 $\beta$ . Il corretto funzionamento di questi meccanismi consente di mantenere un equilibrio dinamico tra tolleranza verso il microbiota residente e attivazione difensiva nei confronti di microrganismi potenzialmente patogeni. Tuttavia, tale equilibrio non è uniforme tra le pazienti: variazioni nella regolazione dell'immunità innata possono determinare differenze nella suscettibilità alla disbiosi. In questo contesto, fattori genetici, inclusi polimorfismi a livello dei TLR e nei geni coinvolti nella produzione di citochine pro-infiammatorie, possono modulare l'intensità di attivazione dei segnali infiammatori, influenzando la capacità della mucosa di moderare l'alterazione microbica e di preservare l'eubiosi.

Anche le variazioni ormonali svolgono un ruolo significativo. Le fluttuazioni estrogeniche, ad esempio, influenzano la maturazione dell'epitelio vaginale e la disponibilità di glicogeno, che a sua volta rappresenta un substrato metabolico per i lattobacilli. Cambiamenti legati all'età, alla gravidanza o ad altre condizioni fisiologiche possono modificare l'assetto del microbiota, rendendo alcune fasi della vita più vulnerabili ad alterazioni dell'equilibrio microbico.

Accanto ai meccanismi immunitari e alle variazioni ormonali, anche lo stato nutrizionale dell'ospite può influenzare l'equilibrio del microambiente vaginale. In particolare, livelli ridotti di vitamina D sono stati associati a una maggiore vulnerabilità alla VB, verosimilmente attraverso la modulazione della risposta immunitaria innata e all'integrità della barriera mucosale.

### *Fattori sociali, culturali e comportamentali*

Il terzo elemento, spesso sottovalutato nei modelli tradizionali, comprende i fattori sociali e comportamentali che influenzano sia l'esposizione microbica sia la stabilità del microbiota e la risposta immunitaria.

Tra i fattori comportamentali rientrano le pratiche sessuali, che possono favorire lo scambio di comunità microbiche tra partner e contribuire allo squilibrio dell'ecosistema vaginale. Le lavande vaginali rappresentano un ulteriore elemento in grado di alterare il pH e la composizione microbica, aumentando la probabilità di transizione verso uno stato disbiotico. Il fumo di sigaretta è incluso tra i fattori associati, attraverso effetti sistemici sulla risposta immunitaria e sulla composizione del microbiota.

Il modello evidenzia inoltre l'influenza di terapie anticoncezionali, che possono modificare l'ambiente vaginale attraverso variazioni ormonali o cambiamenti nella fisiologia dell'epitelio. Allo stesso modo, condizioni quali obesità, stato nutrizionale e salute orale sono rappresentate come elementi potenzialmente correlati.

Un elemento di particolare rilevanza riguarda il contesto sociale, che comprende fattori quali condizioni socioeconomiche, accesso ai servizi sanitari, livello di istruzione e povertà. Le differenze osservate tra gruppi etnici e popolazioni diverse possono essere interpretate non esclusivamente alla luce di variabili biologiche, ma anche come espressione di condizioni sociali e ambientali che influenzano l'esposizione, la vulnerabilità e l'accesso alle cure.

Riassumendo, questi tre elementi non agiscono in maniera indipendente, ma interagiscono costantemente. Tale interpretazione contribuisce a spiegare la complessità della VB, la sua tendenza alla recidiva e l'eterogeneità clinica.

In questa prospettiva, la vaginosi batterica emerge non semplicemente come una disbiosi locale, ma come il risultato di un equilibrio fragile tra ambiente microbico, fisiologia dell'ospite e contesto socio-comportamentale. L'adozione di questo modello integrato fornisce una base teorica solida per interpretare l'epidemiologia e per comprendere perché interventi limitati al solo trattamento antimicrobico possano risultare insufficienti nel lungo termine (Gilbert, et al., 2025).

### Meccanismi immuno-infiammatori

Nel contesto della vaginosi batterica, la disbiosi non si limita ad un semplice cambiamento di specie batteriche, ma è associata al coinvolgimento del sistema immunitario, in particolare ad un aumento di specifici mediatori pro-infiammatori.

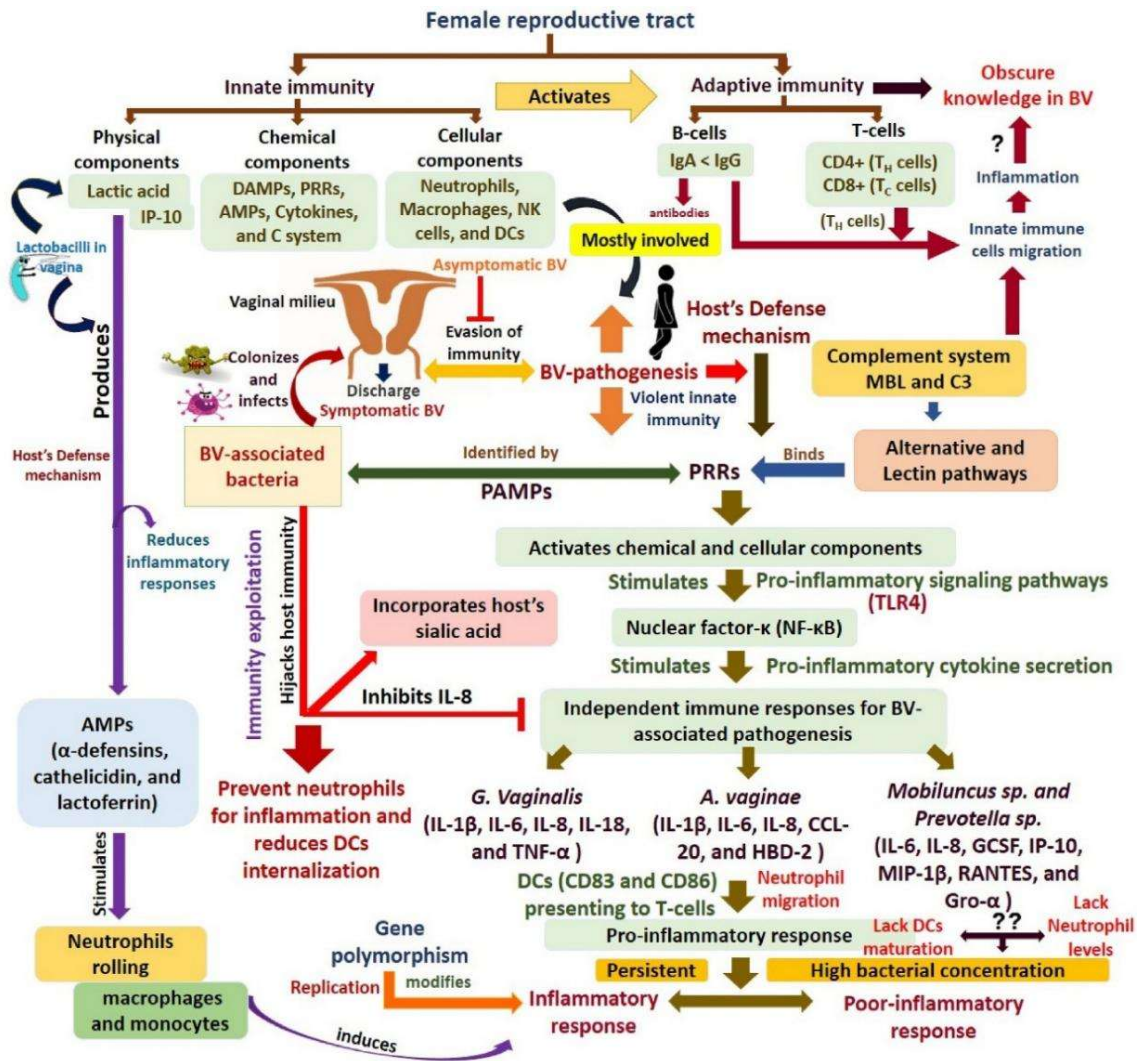


Figura 2. Rappresentazione schematica dei principali meccanismi immuno-infiammatori coinvolti nella vaginosi batterica, con attivazione dei PRR, della cascata NF-κB e produzione di citochine pro-infiammatorie (Mondal, et al., 2023)

#### Attivazione dell'immunità innata e cascata NF-κB

L'epitelio vaginale, insieme alle cellule immunitarie locali, rappresenta la prima linea di difesa contro i microrganismi, riconoscendo componenti microbiche tramite *pattern recognition receptors* (PRRs), tra cui i TLR. L'interazione tra *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) e PRRs attiva pathways intracellulari che convergono su fattori di trascrizione pro-infiammatori, in particolare NF-κB. Come illustrato nella Figura 3, i batteri associati alla vaginosi batterica stimolano tale classe di recettori attivando segnali infiammatori mediati da TLR4 e NF-κB, con conseguente produzione di citochine quali IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18 e TNF-α. La Figura evidenzia inoltre il coinvolgimento del sistema del complemento (MBL e C3),

delle cellule dendritiche e dei neutrofili, nonché meccanismi di modulazione della risposta immunitaria capaci di regolare il reclutamento neutrofilico o interferire con la maturazione delle cellule dendritiche.

L'aumento di batteri anaerobi e dei loro fattori di virulenza amplifica la stimolazione dei PRRs, promuovendo una risposta infiammatoria mucosale. In questo contesto, IL-1 $\beta$  emerge come uno dei mediatori più costantemente associati alla disbiosi vaginale, suggerendo un ruolo centrale nella regolazione della risposta immune locale.

È rilevante osservare che tale attivazione può manifestarsi anche in assenza di segni clinici evidenti di flogosi. La VB si caratterizza infatti per una sintomatologia spesso modesta, nonostante la presenza di alterazioni immunologiche misurabili a livello cervico-vaginale. Questo quadro è compatibile con uno stato di infiammazione subclinica, in cui la mucosa risulta immunologicamente attivata senza necessariamente presentare un marcato infiltrato neutrofilico o i segni tipici di vaginite acuta.

Nel complesso, la persistente stimolazione dei PRRs e la conseguente attivazione di NF- $\kappa$ B contribuiscono a un microambiente mucosale alterato, caratterizzato da una risposta immunitaria cronica e non risolutiva, potenzialmente implicata nella compromissione della barriera epiteliale e nell'aumentata suscettibilità a complicanze infettive (Gilbert, et al., 2025; Mondal, et al., 2023).

#### *Alterazione della barriera epiteliale e danno mucosale*

Attraverso l'impiego combinato di diverse strategie sperimentali, quali analisi *ex vivo* su campioni cervicali (cytobrush), esperimenti *in vitro* di co-coltura con batteri specifici e valutazioni funzionali dell'integrità epiteliale mediante misurazione della resistenza transepiteliale (TEER), è stato possibile delineare il legame tra disbiosi vaginale, risposta neutrofilica e danno della barriera mucosale. In primo luogo, l'analisi *ex vivo* ha evidenziato che le donne con microbiota non dominato da *Lactobacillus* (nLD) presentano un innalzamento significativo dei neutrofili nel tratto cervico-vaginale, associato a una riduzione dell'apoptosi neutrofilica (ridotta espressione di caspasi-3 attiva) e a un aumento della quota di neutrofili CD16<sup>high</sup> CD62L<sup>low</sup>, fenotipo descritto come funzionalmente attivo. Questi dati suggeriscono che la disbiosi non solo promuova il reclutamento neutrofilico, ma ne modifichi anche la sopravvivenza e lo stato funzionale.

Gli esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che specifici batteri associati a vaginosi batterica (tra cui *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* e *Atopobium vaginae*) sono in grado di indurre un incremento della sopravvivenza neutrofilica e di favorire l'insorgenza del medesimo fenotipo

alterato, osservato nei campioni clinici. Al contrario, specie tipicamente associate a uno stato di eubiosi, quali *Lactobacillus crispatus* e *L. iners*, non determinano alterazioni comparabili, suggerendo un ruolo specie-specifico nella modulazione della risposta innata.

L'aspetto centrale, tuttavia, riguarda l'impatto sulla barriera epiteliale. Nei modelli di monostrato epiteliale valutati mediante TEER, la presenza dei batteri associati a VB, determina una riduzione della resistenza transepiteliale, indicativa di compromissione dell'integrità della barriera. Tale effetto risulta ulteriormente amplificato in presenza di neutrofili, suggerendo un'interazione sinergica tra batteri disbiotici e risposta infiammatoria nella generazione del danno mucosale.

Nel complesso, questi dati indicano che la disbiosi vaginale può contribuire alla destabilizzazione della barriera epiteliale attraverso un duplice meccanismo: da un lato, l'azione diretta di specifici batteri anaerobi, dall'altro, la modulazione della risposta neutrofilica, che può favorire uno stato di attivazione persistente e potenzialmente lesivo per il tessuto. La conseguente alterazione della permeabilità mucosale determina un microambiente più suscettibile alla colonizzazione e alla trasmissione di patogeni, offrendo un plausibile collegamento biologico tra vaginosi batterica e aumentato rischio di infezioni sessualmente trasmissibili (Cheu, et al., 2022).

### Impatto sulle infezioni sessualmente trasmissibili e sulla salute riproduttiva

La letteratura recente sottolinea come, nel contesto di VB, possano coesistere attivazione immunitaria mucosale, modificazioni del profilo citochinico e compromissione della barriera epiteliale, che concorrono a creare condizioni biologiche favorevoli alla colonizzazione e all'acquisizione di patogeni sessualmente trasmissibili. In questa prospettiva, la VB viene spesso interpretata come un amplificatore del rischio infettivo, con implicazioni per l'acquisizione di diverse IST (Gilbert, et al., 2025).

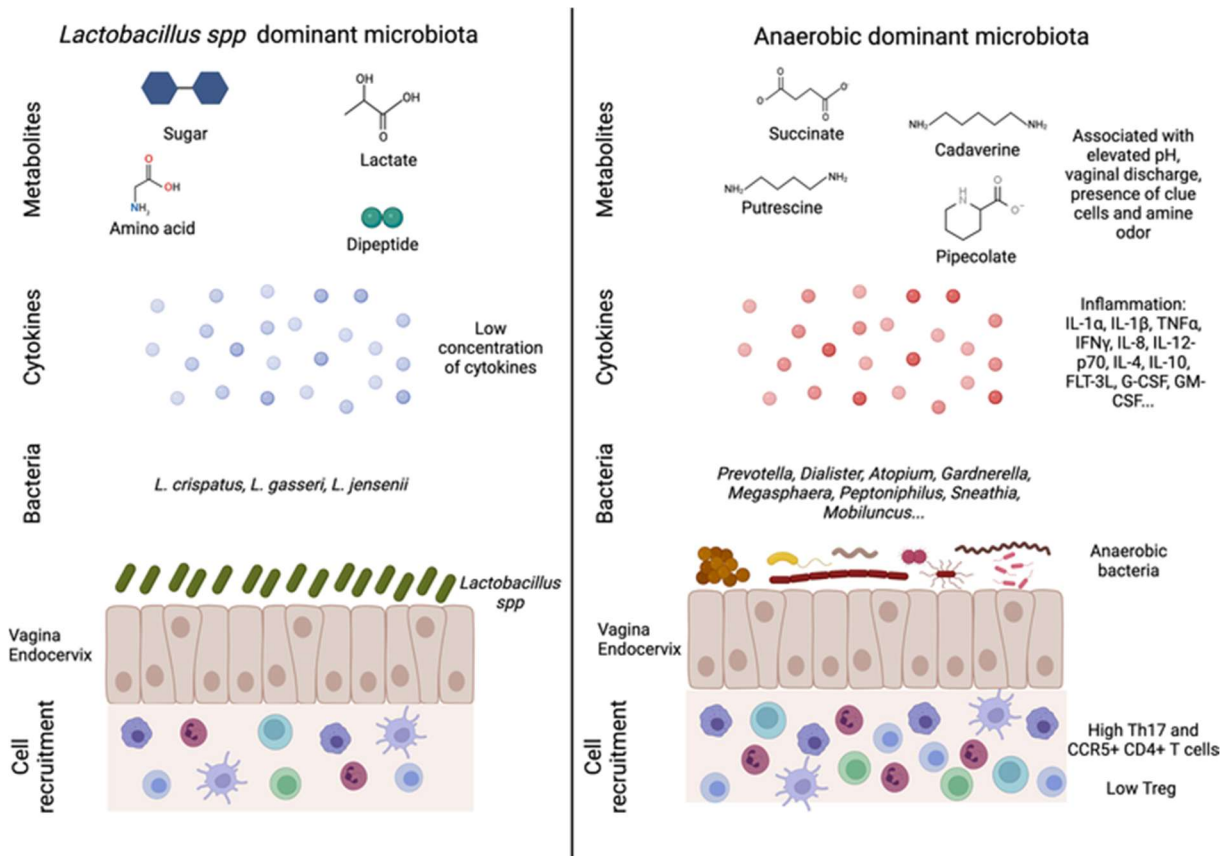


Figura 3. Differenze tra microbiota vaginale eubiotico e disbiotico in termini di profilo immunologico mucosale, reclutamento cellulare e maggiore suscettibilità alle infezioni sessualmente trasmissibili (Adapen, et al., 2022)

### IST virali

La differenza di assetto immunologico tra microbiota eubiotico e microbiota disbiotico è schematizzata in Figura 4. Come illustrato, la predominanza di batteri anaerobi si associa a un incremento di mediatori pro-infiammatori e a un maggiore reclutamento di cellule immunitarie, tra cui le sottopopolazioni CD4<sup>+</sup> CCR5<sup>+</sup> e Th17, che contribuiscono a generare un microambiente cervico-vaginale caratterizzato da una maggior infiammazione rispetto a quello dominato da *Lactobacillus spp.*. Questo stato di attivazione immunitaria mucosale rappresenta uno dei principali meccanismi biologici attraverso cui la VB è stata associata a un aumento del rischio di acquisizione dell'infezione da HIV. Infatti, numerosi studi hanno evidenziato che le donne con VB presentano una probabilità significativamente maggiore di acquisire l'infezione da HIV rispetto a quelle con microbiota dominato da lattobacilli, soprattutto in contesti ad alta incidenza.

L'infiammazione mucosale può favorire il reclutamento e l'attivazione di cellule bersaglio dell'HIV nel tratto genitale femminile, oltre a contribuire alla destabilizzazione della barriera epiteliale. Questo contesto biologico rende la mucosa più suscettibile alla penetrazione virale e alla successiva instaurazione dell'infezione. Pertanto, la VB può essere considerata un fattore che amplifica il rischio di acquisizione dell'HIV attraverso meccanismi infiammatori e di alterazione della barriera mucosale (Adapen, et al., 2022; Gilbert, et al., 2025).

Oltre all'HIV, anche l'infezione da papillomavirus umano (HPV) è stata associata alla composizione del microbiota vaginale. Nelle donne con infezione da HPV si osserva una riduzione della dominanza di *Lactobacillus spp.* e un aumento di batteri anaerobi tipicamente associati a vaginosi batterica. Le donne con vaginosi batterica presentano una maggiore suscettibilità all'HPV e, in particolare, l'aumentata abbondanza di *Gardnerella vaginalis* è stata correlata alla persistenza dell'infezione. Inoltre, l'HPV può modulare l'espressione dei peptidi antimicrobici mucosali, alterando ulteriormente l'equilibrio microbico locale e favorendo un microambiente infiammatorio. Nel complesso, la disbiosi vaginale e l'infiammazione del tratto genitale femminile emergono come fattori associati alla maggiore probabilità di acquisizione e persistenza dell'HPV (Adapen, et al., 2022).

### *IST batteriche*

Oltre alle infezioni virali, anche diverse infezioni sessualmente trasmissibili di origine batterica risultano associate alla vaginosi batterica e alla disbiosi del microbiota vaginale.

Tra queste infezioni, *Chlamydia trachomatis* rappresenta una delle IST batteriche più diffuse a livello globale. Studi epidemiologici suggeriscono che la presenza di disbiosi vaginale possa favorire la colonizzazione del patogeno a livello dell'epitelio cervico-vaginale, aumentando il rischio di acquisizione dell'infezione.

Un'associazione analoga è stata osservata anche per *Neisseria gonorrhoeae*, agente eziologico della gonorrea, la cui trasmissione risulta più frequente in presenza di microbiota vaginale non dominato da lattobacilli.

Anche l'infezione da *Trichomonas vaginalis*, protozoo responsabile della tricomoniasi, è spesso associata a condizioni di disbiosi vaginale ed è considerata una delle infezioni sessualmente trasmesse non virali più comuni.

Nel complesso, queste evidenze suggeriscono che la vaginosi batterica non rappresenta soltanto una condizione di disbiosi locale, ma può contribuire ad aumentare la vulnerabilità dell'ospite, creando un microambiente favorevole alla colonizzazione e alla trasmissione di diversi patogeni

responsabili di infezioni sessualmente trasmissibili (Anahtar, et al., 2018; van de Wijgert & Jaspers, 2017).

#### *Impatto sulla salute riproduttiva*

Oltre ad aumentare la suscettibilità alle infezioni sessualmente trasmissibili, la vaginosi batterica è stata associata a diverse alterazioni della salute riproduttiva femminile.

Alcuni studi hanno suggerito che i microrganismi presenti nel tratto genitale inferiore possano talvolta essere rilevati anche nel tratto genitale superiore, indicando la possibilità di un'ascesa dei batteri dalla vagina verso l'utero e le strutture pelviche. Tuttavia, il ruolo diretto della vaginosi batterica nello sviluppo della malattia infiammatoria pelvica (PID) rimane oggetto di dibattito nella letteratura scientifica. Sebbene la PID sia tradizionalmente associata a patogeni sessualmente trasmissibili come *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, le evidenze disponibili non consentono di stabilire con certezza un rapporto causale diretto tra vaginosi batterica e PID (DePaoli Taylor, et al., 2013; van de Wijgert & Jaspers, 2017).

#### *Complicanze ostetriche*

Una recente meta-analisi ha evidenziato che la VB è significativamente associata a un aumento del rischio di parto pretermine nelle donne in gravidanza. Il possibile legame tra vaginosi batterica e parto pretermine è stato attribuito principalmente ai processi infiammatori indotti dalla disbiosi del microbiota vaginale, che possono favorire l'attivazione precoce dei meccanismi coinvolti nel travaglio. Sulla base di questi risultati, gli autori della meta-analisi suggeriscono che la valutazione della vaginosi batterica dovrebbe essere considerata di routine negli esami clinici da effettuare durante la gravidanza, al fine di identificare precocemente le donne potenzialmente a rischio di esiti ostetrici avversi (Mohanty, et al., 2023).

Oltre al parto pretermine, la vaginosi batterica è stata associata anche ad altre complicanze ostetriche, tra cui la rottura prematura delle membrane (PROM) e la rottura prematura delle membrane prima della 37<sup>a</sup> settimana di gestazione (PPROM). Nella vaginosi batterica, la riduzione dei lattobacilli e l'aumento di batteri anaerobi associati alla disbiosi determinano alterazioni del microambiente vaginale che possono favorire processi infiammatori locali. Queste condizioni possono contribuire alla produzione di mediatori infiammatori ed enzimi proteolitici in grado di degradare componenti della matrice extracellulare delle membrane fetali, determinandone una maggiore fragilità e aumentando il rischio di rottura prematura delle membrane amniotiche.

La disbiosi del microbiota vaginale è stata inoltre correlata allo sviluppo di corioamnionite, una condizione infiammatoria delle membrane fetali e del liquido amniotico. La migrazione di batteri dal tratto genitale inferiore verso il compartimento intrauterino può favorire l'attivazione della risposta immunitaria materno-fetale. L'infiammazione che ne deriva è stata associata sia alla rottura prematura delle membrane sia all'attivazione dei meccanismi coinvolti nell'insorgenza del travaglio pretermine (Gerede, et al., 2024).

Alla luce delle evidenze epidemiologiche, microbiologiche e immunologiche disponibili, la vaginosi batterica emerge come una condizione complessa che va oltre la semplice alterazione della flora vaginale. La disbiosi del microbiota e la conseguente attivazione di processi infiammatori mucosali possono infatti influenzare la suscettibilità alle infezioni e modulare l'equilibrio dell'ambiente riproduttivo femminile. In questo contesto, la VB può essere considerata un importante amplificatore biologico del rischio infettivo e riproduttivo, con potenziali implicazioni per la salute ginecologica e ostetrica della donna.

## CAPITOLO 2 - Terapia antibiotica convenzionale

### Tecniche diagnostiche

Come discusso nel capitolo precedente, la vaginosi batterica rappresenta una condizione di disbiosi del microbiota vaginale caratterizzata dalla perdita della dominanza dei lattobacilli e dalla proliferazione di comunità batteriche anaerobiche polimicrobiche. Queste alterazioni si associano a un aumento del pH vaginale, alla formazione di biofilm batterici aderenti all'epitelio e all'attivazione di meccanismi immuno-infiammatori mucosali che contribuiscono alla persistenza della disbiosi.

Alla luce di queste caratteristiche fisiopatologiche, la gestione clinica della vaginosi batterica si basa sulla diagnosi microbiologica e sul trattamento antimicrobico mirato. La diagnosi consente di identificare le alterazioni del microbiota vaginale associate alla condizione, mentre la terapia antibiotica mira alla riduzione della carica batterica anaerobica responsabile della disbiosi e al miglioramento della sintomatologia clinica.

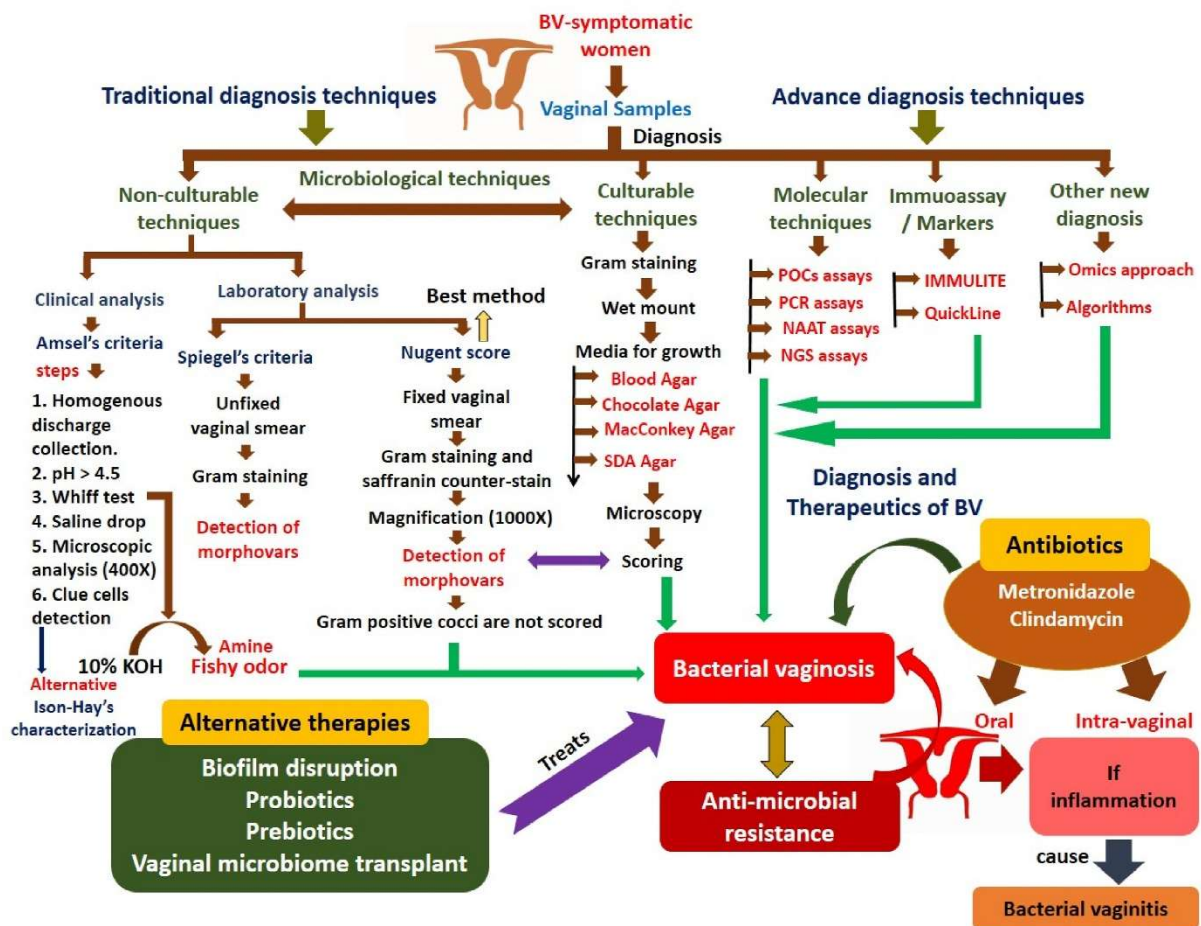


Figura 4. Schema diagnostico e terapeutico della vaginosi batterica, comprendente criteri clinici, metodiche microbiologiche tradizionali e approcci molecolari più recenti (Mondal, et al., 2023)

Lo schema diagnostico e terapeutico della vaginosi batterica è illustrato in Figura 5: la diagnosi può essere effettuata mediante criteri tradizionali, quali i criteri di Amsel, oppure attraverso metodiche microbiologiche basate sulla colorazione di Gram e sulla determinazione del *Nugent score*. Negli ultimi anni, l'introduzione di tecniche molecolari ha ampliato ulteriormente le possibilità diagnostiche, consentendo un'analisi più accurata delle comunità microbiche vaginali.

Dal punto di vista clinico, uno dei metodi più utilizzati è rappresentato dai criteri di Amsel, che prevedono la valutazione di quattro parametri: secrezione vaginale omogenea di colore bianco-grigiastro, pH vaginale superiore a 4,5, presenza di *clue cells* all'esame microscopico e positività dell'*amine test* (whiff test). La diagnosi viene posta quando sono presenti almeno tre dei quattro criteri.

Tra le metodiche di laboratorio, la colorazione di Gram con determinazione del *Nugent score* è considerata il metodo microbiologico di riferimento. Questa tecnica si basa sulla valutazione quantitativa delle principali morfologie batteriche presenti nello striscio vaginale colorato con la colorazione di Gram e consente di classificare il microbiota vaginale come normale, intermedio o compatibile con vaginosi batterica.

Recentemente, lo sviluppo di tecniche diagnostiche molecolari ha ampliato le possibilità di identificazione dei microrganismi associati alla disbiosi vaginale. In particolare, i test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) e la PCR quantitativa permettono di rilevare specifiche specie batteriche, come *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae*, migliorando la sensibilità diagnostica. Tecniche più avanzate, come il sequenziamento del gene rRNA 16S, consentono inoltre di analizzare in maniera approfondita la composizione dell'intero microbioma vaginale, fornendo informazioni utili per comprendere la struttura delle comunità microbiche e i meccanismi della disbiosi (Mondal, et al., 2023; Muzny, et al., 2023).

### Farmaci comunemente impiegati

Una volta stabilita la diagnosi, la terapia della vaginosi batterica si basa principalmente sull'impiego di antibiotici attivi nei confronti dei batteri anaerobi associati alla disbiosi del microbiota vaginale, in particolare, in prima linea vi sono il metronidazolo e la clindamicina, disponibili sia in formulazioni orali sistemiche sia intravaginali.

Secondo le *Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, i regimi terapeutici raccomandati includono metronidazolo 500 mg per via orale due volte al giorno per 7 giorni, metronidazolo gel vaginale allo 0,75% una volta al giorno per 5 giorni oppure clindamicina crema vaginale al 2% applicata una volta al giorno per 7 giorni. Tra le opzioni terapeutiche è inoltre inclusa la clindamicina 300 mg per via orale due volte al giorno per 7 giorni (Workowski, et al., 2021).

Il metronidazolo appartiene alla classe dei nitroimidazoli ed è uno degli antibiotici più utilizzati nel trattamento delle infezioni sostenute da batteri anaerobi. Dal punto di vista farmacodinamico, il metronidazolo agisce come profarmaco che, una volta penetrato nella cellula batterica, viene ridotto da sistemi enzimatici presenti nei microrganismi anaerobi. Questo processo porta alla formazione di intermedi reattivi in grado di interagire con il DNA batterico, determinando danni alla struttura e inibizione della replicazione cellulare, con conseguente morte del microrganismo (Löfmark, et al., 2010).

Dal punto di vista farmacocinetico invece, il metronidazolo può essere somministrato sia per via orale sia mediante formulazioni intravaginali, entrambe le modalità consentono di ottenere concentrazioni efficaci del farmaco nel sito di infezione (Workowski, et al., 2021).

In alternativa al metronidazolo, la clindamicina rappresenta un'importante soluzione terapeutica nel trattamento della vaginosi batterica. Il farmaco appartiene alla classe dei lincosamidi e agisce tramite l'inibizione della sintesi proteica batterica attraverso il legame con la subunità ribosomiale 50S, interferendo con il processo di elongazione della catena polipeptidica. Questo meccanismo determina un effetto prevalentemente batteriostatico nei confronti di numerosi microrganismi anaerobi coinvolti nella disbiosi del microbiota vaginale. Oltre ai farmaci di prima linea, le linee guida indicano anche alcune opzioni terapeutiche alternative, tra cui il tinidazolo e il secnidazolo, entrambi appartenenti alla classe dei nitroimidazoli. Il tinidazolo può essere somministrato alla dose di 2 g una volta al giorno per 2 giorni oppure 1 g una volta al giorno per 5 giorni, mentre il secnidazolo viene generalmente utilizzato in dose singola orale da 2 g. Questi regimi rappresentano possibili alternative in caso di mancata risposta clinica o quando è necessario utilizzare schemi terapeutici differenti (Workowski, et al., 2021).

### Efficacia clinica e limiti della terapia antibiotica

La vaginosi batterica è associata alla proliferazione di comunità polimicrobiche costituite da numerosi batteri anaerobi che coesistono all'interno dell'ambiente vaginale. Questa complessità microbiologica rende difficile identificare un singolo bersaglio terapeutico e contribuisce a spiegare perché il trattamento venga generalmente impostato mediante terapie empiriche, attive nei confronti di un ampio spettro di batteri anaerobi (Muzny & Sobel, 2022; Workowski, et al., 2021).

I regimi terapeutici raccomandati, basati principalmente sull'impiego di metronidazolo o clindamicina, risultano generalmente efficaci nel controllo dei sintomi nel breve termine, determinando una rapida riduzione della carica batterica associata alla disbiosi del microbiota vaginale. Tuttavia, nonostante l'elevata efficacia iniziale, la vaginosi batterica è caratterizzata da una frequente comparsa di recidive. In uno studio prospettico condotto su donne trattate con metronidazolo orale è stato osservato che circa il 58% delle pazienti presenta una recidiva entro dodici mesi dal trattamento (Bradshaw, et al., 2006).

Tra i fattori biologici che contribuiscono alla ricomparsa della condizione, un ruolo rilevante è attribuito alla formazione di biofilm polimicrobici aderenti all'epitelio vaginale, spesso dominati da *Gardnerella spp.*. All'interno di queste strutture, i batteri risultano organizzati in comunità microbiche aderenti alla superficie mucosale che possono ridurre l'efficacia degli antibiotici e favorire la sopravvivenza di microrganismi associati alla disbiosi, anche dopo la terapia.

Un ulteriore elemento rilevante riguarda la difficoltà nel ristabilire un microbiota vaginale dominato da lattobacilli dopo il trattamento antibiotico. In molti casi, infatti, il microbiota non ripristina una composizione stabile eubiotica. L'assenza di una ricolonizzazione da parte dei lattobacilli può rendere l'ecosistema vaginale nuovamente suscettibile alla proliferazione di batteri anaerobi associati alla vaginosi batterica, contribuendo alla tendenza alla recidiva della condizione.

Studi microbiologici hanno inoltre evidenziato che alcune specie batteriche associate alla VB possono presentare livelli differenti di sensibilità nei confronti degli antibiotici comunemente impiegati nel trattamento della condizione. In particolare, *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae* hanno mostrato una ridotta suscettibilità al metronidazolo, mentre la clindamicina risulta generalmente attiva nei confronti di un più ampio spettro di batteri anaerobi associati alla vaginosi batterica (Muzny & Sobel, 2022).

Nel complesso, sebbene la terapia antibiotica rappresenti il trattamento standard per la vaginosi batterica e consenta generalmente un miglioramento rapido della sintomatologia, diversi fattori biologici e farmacologici possono contribuire a limitarne l'efficacia nel lungo periodo.

## Gestione clinica delle recidive

Nonostante l'elevata efficacia dei regimi antibiotici nel controllo dei sintomi nel breve termine, una quota significativa di pazienti sviluppa nuove recidive dopo il trattamento iniziale. Le linee guida dei *Centers for Disease Control and Prevention* sottolineano che la ricomparsa dei sintomi è frequente e che, in caso di prima recidiva, può essere ripetuto uno dei regimi terapeutici utilizzati nel trattamento iniziale oppure adottato uno schema alternativo tra quelli disponibili per la vaginosi batterica.

Nelle pazienti con recidive multiple, le stesse linee guida suggeriscono l'impiego di strategie terapeutiche di mantenimento. In particolare, è stato proposto l'utilizzo di metronidazolo gel vaginale allo 0,75% oppure di formulazioni vaginali di metronidazolo da 750 mg, somministrati

due volte alla settimana per un periodo superiore a tre mesi. Questo approccio può ridurre la frequenza delle recidive, sebbene l'effetto protettivo tenda a diminuire dopo la sospensione della terapia.

Per le forme particolarmente persistenti è stato inoltre descritto un regime terapeutico sequenziale che prevede un ciclo iniziale di metronidazolo o tinidazolo, seguito dalla somministrazione intravaginale di acido borico e da una successiva fase di mantenimento con metronidazolo topico. Questo approccio mira a ridurre la carica batterica associata alla disbiosi e a limitare la ricolonizzazione da parte dei microrganismi coinvolti nella vaginosi batterica (Workowski, et al., 2021).

In questo contesto, la gestione della vaginosi batterica ricorrente si basa prevalentemente sull'impiego di regimi terapeutici prolungati o di mantenimento, piuttosto che sulla semplice ripetizione dei trattamenti antibiotici standard. Tuttavia, l'efficacia di tali approcci rimane limitata, evidenziando la necessità di strategie terapeutiche complementari orientate al ripristino di un microbiota vaginale stabile.

## Gestione clinica dei partner sessuali

Il possibile ruolo dei partner sessuali nella persistenza della vaginosi batterica è stato oggetto di numerosi studi. Evidenze microbiologiche e cliniche suggeriscono che batteri associati alla disbiosi vaginale possano essere condivisi tra partner sessuali, sostenendo l'ipotesi che la trasmissione possa contribuire almeno in parte alla ricomparsa della condizione.

Per quanto riguarda i partner maschili, le raccomandazioni del *Centers for Disease Control and Prevention* del 2021 non prevedono il trattamento routinario, in quanto gli studi disponibili non avevano dimostrato una riduzione significativa delle recidive nelle donne trattate. Le stesse raccomandazioni, evidenziano inoltre che, durante la terapia, le pazienti dovrebbero astenersi dai rapporti sessuali oppure utilizzare correttamente il preservativo (Workowski, et al., 2021).

Tuttavia, studi più recenti hanno modificato in parte questo quadro. Un trial randomizzato pubblicato nel 2025 ha mostrato che la somministrazione del trattamento al partner maschile è associata ad una riduzione delle recidive di vaginosi batterica entro 12 settimane rispetto al trattamento della sola donna. Questi risultati suggeriscono che il ruolo del partner maschile nella dinamica della recidiva meriti una rivalutazione nell'ambito delle future raccomandazioni cliniche (Vodstreil, et al., 2025).

Riguardo invece alle partner femminili, studi osservazionali hanno analizzato una significativa associazione tra la presenza della condizione in una partner e il rischio nell'altra, supportando l'ipotesi di una possibile condivisione o trasmissione di comunità microbiche vaginali (Marrazzo, et al., 2002; Vodstrcil, et al., 2015).

In generale, la gestione dei partner sessuali rappresenta quindi un aspetto ancora in evoluzione della pratica clinica. Se da un lato le evidenze disponibili indicano che la trasmissione tra partner può contribuire alla dinamica della disbiosi, dall'altro il ruolo del trattamento del partner nella prevenzione delle recidive non è ancora definito in modo uniforme dalle raccomandazioni internazionali.

Nel complesso, la terapia antibiotica rappresenta attualmente il trattamento standard per la vaginosi batterica e consente generalmente un rapido miglioramento dei sintomi nel breve termine. Tuttavia, diversi fattori biologici e farmacologici possono limitarne l'efficacia nel lungo periodo. La natura polimicrobica della condizione richiede infatti l'impiego di terapie empiriche attive nei confronti di un ampio spettro di batteri anaerobi, mentre la presenza di biofilm batterici e la difficoltà nel ristabilire una dominanza dei lattobacilli contribuiscono alla frequente comparsa di recidive.

Queste limitazioni evidenziano come la gestione della vaginosi batterica non possa basarsi esclusivamente sull'eradicazione dei microrganismi associati alla disbiosi. Negli ultimi anni, c'è una crescente attenzione a strategie terapeutiche mirate al ripristino dell'equilibrio del microbiota vaginale. In questo contesto, l'impiego di approcci complementari orientati alla modulazione del microbiota rappresenta un ambito di ricerca di particolare interesse.

## CAPITOLO 3 - Probiotici nella vaginosi batterica

Tra gli approcci complementari studiati nella gestione della vaginosi batterica, i probiotici hanno suscitato crescente interesse per il loro potenziale ruolo nel favorire il ripristino di un ecosistema vaginale eubiotico. In condizioni fisiologiche, la predominanza di *Lactobacillus spp.* è associata al mantenimento dell'equilibrio vaginale, mentre nella vaginosi batterica si osserva una riduzione dei lattobacilli e un aumento di batteri anaerobi correlati alla disbiosi. Su queste basi, risulta necessario analizzare dapprima i meccanismi generali attraverso cui i lattobacilli contribuiscono alla protezione dell'ambiente vaginale, per poi considerare i ceppi maggiormente studiati e le evidenze relative alla loro applicazione clinica.

### Ruolo protettivo dei lattobacilli

Il ruolo dei lattobacilli nel mantenimento dell'equilibrio locale dipende da una serie di funzioni biologiche che contribuiscono alla stabilità del microambiente vaginale, tra cui la capacità di mantenere un ambiente acido e di produrre composti antimicrobici, tra cui batteriocine e altre proteine bioattive. Nel loro insieme, tali funzioni rendono i lattobacilli elementi fondamentali della fisiologia vaginale e costituiscono il principio razionale biologico alla base dell'impiego dei probiotici nella vaginosi batterica (Abbe & Mitchell, 2023; Pendharkar, et al., 2023).

#### *Produzione di acido lattico e mantenimento del pH vaginale*

Tra le funzioni protettive attribuite ai lattobacilli, un ruolo centrale è riconosciuto alla produzione di acido lattico. In condizioni fisiologiche, durante l'età riproduttiva, gli estrogeni favoriscono la maturazione dell'epitelio vaginale e aumentano il contenuto di glicogeno nelle cellule epiteliali. Nel corso del normale turnover cellulare, il glicogeno viene rilasciato nel lume vaginale e costituisce il substrato metabolico per la crescita dei lattobacilli. Attraverso il metabolismo fermentativo, questi microrganismi producono acido lattico, che concorre al mantenimento di un pH vaginale basso, favorendo la condizione di eubiosi (Amabebe & Anumba, 2018).

Le evidenze più recenti indicano che il ruolo dell'acido lattico nel microambiente vaginale non si esaurisce nella semplice acidificazione del lume. La review di Pendharkar et al. sottolinea infatti che la capacità dei lattobacilli di produrre lattato varia in funzione della specie e del ceppo considerati, oltre alla presenza di due forme isomeriche: D-lattato e L-lattato. In tale prospettiva, specie e ceppi diversi possono esercitare funzioni diverse all'interno del microbiota

vaginale, e ciò contribuisce a spiegare perché i probiotici non possano essere considerati equivalenti tra loro.

Nella stessa review, un altro fattore descritto tra i possibili meccanismi protettivi dei lattobacilli vaginali è il perossido di idrogeno ( $H_2O_2$ ). Tuttavia, nonostante alcune specie di lattobacilli siano in grado di produrlo *in vitro*, la sua rilevanza *in vivo* appare meno chiara. La produzione e l'attività antimicrobica dell' $H_2O_2$  dipendono infatti dalla disponibilità di ossigeno, mentre il microambiente vaginale presenta condizioni prevalentemente anaerobiche o microaerofile. Per questo motivo, l'ipotesi di un ruolo centrale del perossido di idrogeno come mediatore della protezione vaginale risulta più limitata (Pendharkar, et al., 2023).

#### *Produzione di composti antimicrobici*

Oltre alla produzione di acido lattico, i lattobacilli vaginali possono contribuire alla protezione del microambiente locale attraverso la sintesi di composti ad attività antimicrobica. In particolare, le batteriocine prodotte da *Lactobacillus spp.*, sono caratterizzate dalla capacità di esercitare un'azione antagonista nei confronti di microrganismi associati alla disbiosi. Le batteriocine, infatti, sono considerate peptidi antimicrobici di origine batterica, in grado di interferire con la crescita di altri microrganismi e di contribuire, insieme agli altri metaboliti lattobacillari, al mantenimento di un ambiente vaginale più stabile (Pendharkar, et al., 2023).

Accanto a queste molecole, la letteratura descrive anche la presenza di biosurfattanti con potenziale effetto antiadesivo e anti-biofilm. Un esempio è rappresentato dal biosurfattante isolato da *Lactobacillus crispatus* BC1, che ha mostrato la capacità di interferire con l'adesione di *Candida spp.* e di ridurre il danno mucosale in modelli sperimentali (De Gregorio, et al., 2020).

In parallelo, la protezione del microambiente vaginale dipende anche dai meccanismi di difesa della mucosa dell'ospite, inclusi i peptidi antimicrobici (AMPs), prodotti dalle cellule epiteliali e dalle cellule immunitarie del compartimento cervicovaginale (Lacroix, et al., 2020).

In questo senso, batteriocine e biosurfattanti possono essere considerati componenti protettivi associati ai lattobacilli, mentre gli AMPs rappresentano soprattutto un elemento della risposta innata mucosale con cui il microbiota vaginale interagisce.

#### *Attività competitiva*

A tale attività si affiancano meccanismi di esclusione competitiva. Infatti, si osserva che differenti specie e ceppi di lattobacilli sono in grado di competere con altri batteri, ad esempio

l'attività verso *Prevotella bivia*, *Gardnerella spp.* ed *Escherichia coli* risulta associata ad una maggiore secrezione di acido lattico.

Nel complesso, la Figura 6 sintetizza i principali meccanismi attraverso cui i lattobacilli contribuiscono al mantenimento del microambiente vaginale. Su queste basi, il razionale dell'impiego dei probiotici nella vaginosi batterica non riguarda soltanto la reintroduzione di microrganismi vivi, ma il possibile ripristino di funzioni biologiche che caratterizzano la fisiologia vaginale e che risultano invece compromesse nella condizione disbiotica (Pendharkar, et al., 2023).

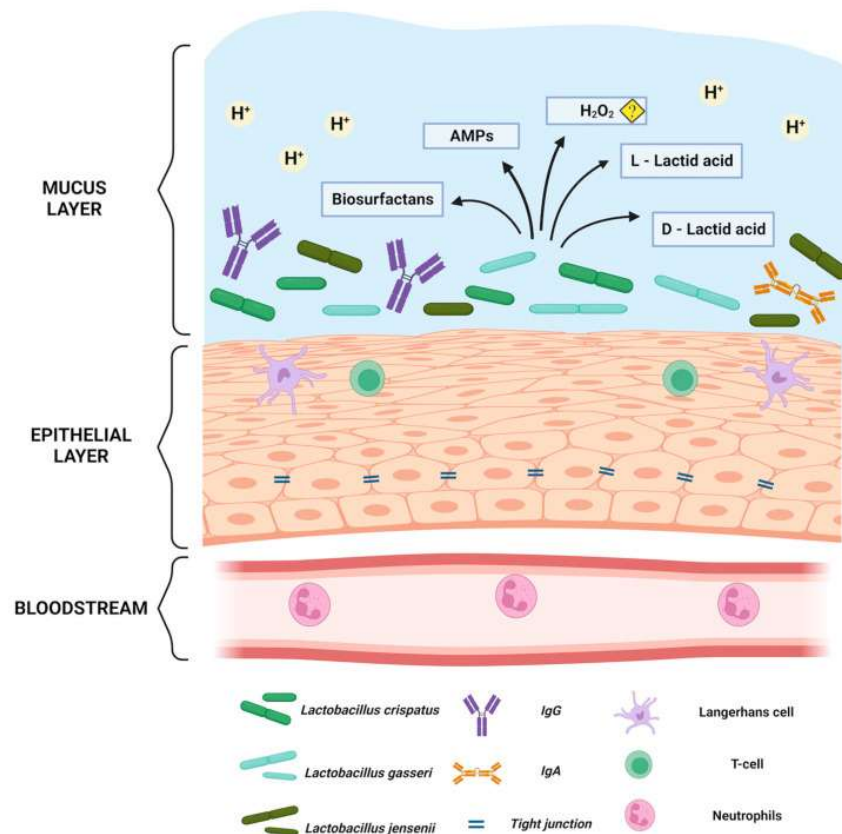


Figura 5. Principali meccanismi attraverso cui i lattobacilli contribuiscono al mantenimento del microambiente vaginale, inclusi produzione di acido lattico, composti antimicrobici e competizione con i microrganismi associati alla disbiosi (Pendharkar, et al., 2023)

## Principali ceppi studiati

### *Lactobacillus crispatus*

Tra i lattobacilli maggiormente studiati nella vaginosi batterica, *Lactobacillus crispatus* occupa una posizione di particolare rilievo. Questa specie è frequentemente associata al mantenimento

di un ambiente vaginale acido e alla protezione nei confronti dei microrganismi associati alla disbiosi.

L'interesse per *L. crispatus* è stato rafforzato soprattutto dai dati ottenuti con LACTIN-V, una formulazione vaginale contenente il ceppo *L. crispatus* CTV-05. In un trial randomizzato pubblicato da Cohen et al. nel 2020, le pazienti con diagnosi di vaginosi batterica sono state trattate inizialmente con metronidazolo vaginale e successivamente con LACTIN-V o placebo. Lo studio ha dimostrato che la recidiva di vaginosi batterica entro 12 settimane si verificava nel 30% delle donne trattate con LACTIN-V rispetto al 45% del gruppo placebo, indicando una riduzione significativa del rischio di ricomparsa della VB nel gruppo trattato (Cohen, et al., 2020).

Inoltre, l'utilizzo di LACTIN-V, somministrato dopo terapia standard, si associa ad una riduzione di IL-1 $\alpha$  e della *soluble E-cadherin*. Livelli elevati di citochina pro-infiammatoria IL-1 $\alpha$  sono considerati indicativi di un microambiente infiammatorio. In un trial è stato osservato che il trattamento con *Lactobacillus crispatus* CTV-05 è correlato a concentrazioni più basse di IL-1 $\alpha$  rispetto al placebo. Gli autori interpretano questo dato come segno di una riduzione dell'infiammazione genitale dopo la terapia standard.

La *soluble E-cadherin* rappresenta invece un biomarcatore di alterazione della barriera epiteliale. La E-cadherin è infatti una componente delle giunzioni aderenti e svolge un ruolo essenziale nel mantenimento della coesione cellulare dell'epitelio; pertanto, concentrazioni più basse della sua forma solubile sono state associate ad una maggiore stabilità dell'integrità epiteliale. Tali risultati suggeriscono che l'impiego di *L. crispatus* possa associarsi non solo al riequilibrio del microbiota vaginale, ma anche al mantenimento di un microambiente meno infiammato e di un profilo mucosale più favorevole (Armstrong, et al., 2022).

Questi dati sono particolarmente importanti perché suggeriscono che *L. crispatus* possa avere un ruolo non tanto nella sostituzione della terapia antimicrobica dell'episodio acuto, quanto piuttosto nella prevenzione delle recidive dopo il trattamento standard (Abbe & Mitchell, 2023).

#### *Lactobacillus rhamnosus* in associazione con *Lactobacillus reuteri*

Accanto a *Lactobacillus crispatus*, anche *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus reuteri* sono stati studiati nel contesto della vaginosi batterica, soprattutto in associazione tra loro e prevalentemente in formulazioni orali. Tuttavia, rispetto a *L. crispatus*, le evidenze disponibili risultano meno numerose. Una review recente riporta infatti che la combinazione orale dei ceppi GR-1/RC-14, somministrata come aggiunta al trattamento antibiotico, non ha riscontrato un aumento significativo del tasso di guarigione. Pertanto, pur rimanendo di interesse tra i

probiotici studiati per la vaginosi batterica, questi ceppi presentano attualmente un supporto clinico meno solido rispetto a quello disponibile per *L. crispatus* (Liu, et al., 2023).

#### *Altri ceppi studiati*

Oltre ai ceppi maggiormente studiati, la letteratura include anche altri lattobacilli valutati singolarmente o in formulazioni multiceppo. Tra questi, *Lactobacillus gasseri* compare in diversi studi, indicato a supporto della ricolonizzazione vaginale dopo terapia standard. Un esempio rilevante è rappresentato da EcovagBalance<sup>®</sup>, contenente *L. gasseri* DSM 14869 e *L. rhamnosus* DSM 14870, associazione analizzata in relazione alla capacità di contribuire al mantenimento di una flora lattobacillare favorevole (Pendharkar, et al., 2023).

Accanto a *L. gasseri*, ulteriori ceppi sono stati presi in considerazione in studi più recenti. In particolare, è stata valutata l'associazione orale di *Lactobacillus gasseri* TM13 e *Lactobacillus crispatus* LG55 come terapia adiuvante in donne con vaginosi batterica, suggerendo un possibile effetto favorevole sul recupero della salute vaginale dopo il trattamento antimicrobico. Tuttavia, si tratta di dati ancora limitati e riferiti a un contesto clinico e geografico specifico, che non consentono di attribuire a tali ceppi un livello di evidenza comparabile a quello oggi disponibile per *L. crispatus* CTV-05 (Qi, et al., 2023).

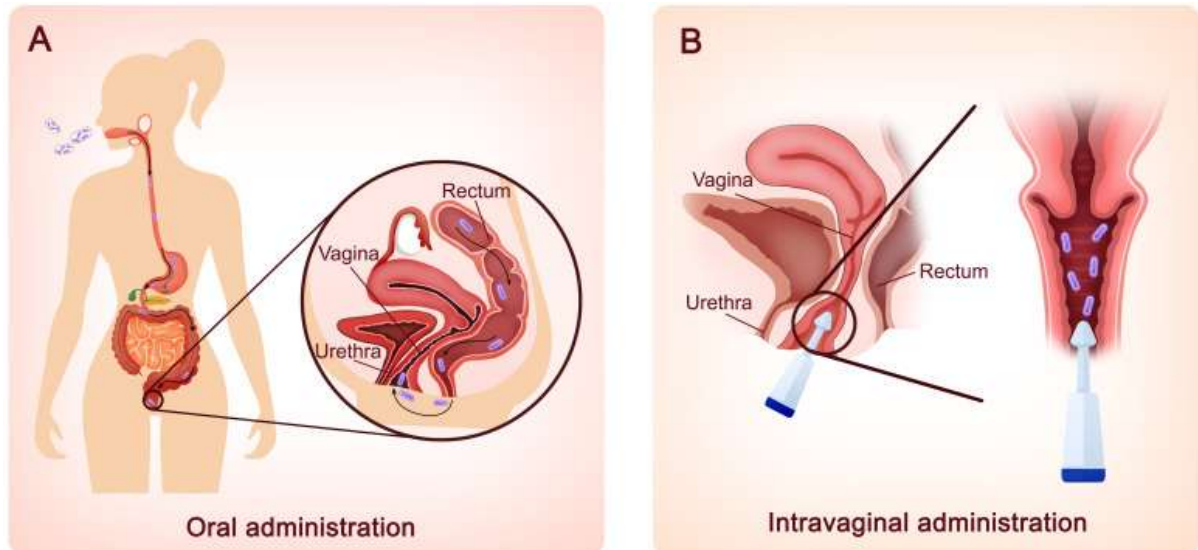
Nel complesso, i ceppi studiati nella vaginosi batterica evidenziano un supporto scientifico differente tra i vari lattobacilli: *Lactobacillus crispatus* rappresenta il candidato meglio supportato, gli altri lattobacilli mantengono invece un ruolo rilevante ma con evidenze meno solide.

## Riduzione delle recidive e confronto tra somministrazione orale e vaginale

La riduzione delle recidive rappresenta uno degli aspetti clinicamente più rilevanti nella gestione della vaginosi batterica. Sebbene la terapia antibiotica standard sia generalmente efficace nel controllo dell'episodio acuto, la ricomparsa della malattia resta frequente, a conferma del fatto che la remissione sintomatica iniziale non coincide necessariamente con il ripristino di un microbiota vaginale fisiologicamente equilibrato. In questo contesto, i probiotici sono stati studiati soprattutto come strategie complementari orientate al mantenimento della remissione e alla prevenzione delle recidive dopo il trattamento convenzionale.

Nel valutare il possibile ruolo dei probiotici nella prevenzione delle recidive, la via di somministrazione assume particolare importanza. La Figura 7 schematizza le due principali vie di somministrazione dei probiotici nel trattamento della vaginosi batterica. La

somministrazione intravaginale consente infatti un'azione locale diretta, e mira a favorire la ricolonizzazione da parte di ceppi lattobacillari. La somministrazione orale, al contrario, ha un'azione indiretta e presuppone che i ceppi somministrati contribuiscano al riequilibrio del microbiota vaginale. Le due strategie si fondano su razionali biologici differenti.



*Figura 6. Principali vie di somministrazione dei probiotici nella vaginosi batterica e distinzione tra approccio orale e intravaginale (Liu, et al., 2023)*

Nel contesto della vaginosi batterica, uno studio in doppio cieco, pubblicato nel 2024, ha confrontato l'efficacia di un probiotico orale e di uno vaginale, dopo trattamento standard con l'antibiotico. Tutte le pazienti hanno ricevuto inizialmente metronidazolo 500 mg due volte al giorno per una settimana per os; successivamente, un gruppo è stato trattato con Lactovage<sup>®</sup> per via intravaginale per due settimane, mentre l'altro ha ricevuto Lactofem<sup>®</sup> per via orale per quattro settimane. La recidiva è stata valutata un mese dopo la fine del trattamento probiotico mediante Nugent score.

*Tabella 1. Nugent score all'inizio e alla fine dello studio nei gruppi trattati con probiotici orali e vaginali (Rezazadeh, et al., 2024)*

<b>Group</b>	<b>Beginning of the Study (Q1-Q3)</b>	<b>End of the Study (Q1-Q3)</b>	<b>P-value (Within-group comparison)</b>
<b>Oral Probiotic Group</b>	8.5 (7-9)	3 (2-4)	< 0.001
<b>Vaginal Probiotic Group</b>	9.0 (8-9)	3 (2-4)	< 0.001

I risultati dello studio mostrano che entrambe le strategie sono associate a un miglioramento significativo della salute vaginale. La recidiva è stata valutata mediante Nugent score, un sistema diagnostico microbiologico basato sull'analisi di strisci vaginali colorati con Gram, nel quale punteggi più elevati corrispondono a un quadro maggiormente compatibile con vaginosi batterica. Come evidenziato nella Tabella 1, in entrambi i gruppi si è osservata una riduzione significativa del Nugent score rispetto al basale. Nel gruppo che ha assunto il probiotico per via orale, la mediana è passata da 8.5 a 3, mentre nel gruppo che ha assunto il probiotico per via vaginale è passata da 9.0 a 3. Tuttavia, il confronto tra i due gruppi non ha mostrato differenze statisticamente significative, suggerendo che entrambe le modalità di somministrazione si associno ad un miglioramento del quadro microbiologico nel breve termine (Rezazadeh, et al., 2024).

Questo studio è particolarmente utile perché, se da un lato le evidenze più note e più solide, come quelle su LACTIN-V, sembrano favorire la via intravaginale, dall'altro il trial del 2024 suggerisce che, anche la via orale possa ottenere risultati comparabili nel breve termine. Tuttavia, gli stessi autori riconoscono alcuni limiti importanti, tra cui la numerosità relativamente ridotta del campione, il follow-up limitato a un mese dopo la fine del trattamento probiotico, e la differente durata dei due trattamenti. Inoltre, il gruppo che ha assunto i probiotici per via vaginale comprendeva 20 partecipanti, mentre il gruppo orale ne comprendeva 35, elemento che può influenzare la solidità del confronto.

Nel complesso, le evidenze disponibili indicano che la prevenzione delle recidive rappresenta l'ambito nel quale i probiotici hanno mostrato il maggiore potenziale nella vaginosi batterica. Tuttavia, tale potenziale non appare uniforme e dipende in misura rilevante dalla via di somministrazione, dal ceppo utilizzato e dalla formulazione impiegata. La via intravaginale

mantiene attualmente il supporto clinico più solido, soprattutto grazie ai dati disponibili su *Lactobacillus crispatus* CTV-05, ma studi comparativi più recenti suggeriscono che, in alcune condizioni, anche la somministrazione orale possa associarsi a un miglioramento significativo. Alla luce di ciò, il confronto tra via orale e vaginale non dovrebbe essere interpretato in base all'efficacia bensì come il confronto tra due strategie terapeutiche differenti, il cui valore clinico deve essere valutato alla luce del ceppo, del contesto terapeutico e dell'endpoint considerato.

## Timing di impiego

Un ulteriore aspetto rilevante nella valutazione dell'impiego dei probiotici nella vaginosi batterica riguarda il momento e la durata della loro somministrazione rispetto alla terapia antibiotica standard. Le evidenze disponibili suggeriscono infatti che i probiotici siano stati studiati prevalentemente dopo il trattamento antimicrobico iniziale, con l'obiettivo di favorire la ricolonizzazione lattobacillare e di ridurre il rischio di recidiva. Questo orientamento è coerente con il razionale biologico già discusso nei paragrafi precedenti, secondo cui il beneficio dei probiotici sembra dipendere dalla possibilità di agire in un microambiente già parzialmente ripristinato dalla terapia antibiotica.

Un esempio particolarmente chiaro è rappresentato dal trial su LACTIN-V, nel quale le partecipanti hanno ricevuto inizialmente metronidazolo vaginale per 5 giorni e solo successivamente il probiotico vaginale contenente *Lactobacillus crispatus* CTV-05. In questo protocollo, LACTIN-V veniva somministrato una volta al giorno per 5 giorni consecutivi e successivamente due volte a settimana per 10 settimane, configurandosi quindi come strategia di mantenimento dopo il controllo iniziale antibiotico (Cohen, et al., 2020).

Un'impostazione analoga emerge anche dallo studio comparativo di Rezazadeh et al., nel quale tutte le pazienti hanno ricevuto inizialmente metronidazolo orale 500 mg due volte al giorno per una settimana, per poi iniziare il probiotico per via orale o vaginale solo al termine del trattamento standard. Nel gruppo vaginale, inoltre, l'inizio del trattamento probiotico veniva posticipato in presenza di mestruazioni, a conferma del fatto che il timing di somministrazione può essere influenzato anche dalle condizioni fisiologiche (Rezazadeh, et al., 2024).

Nel complesso, i dati disponibili suggeriscono quindi che i probiotici, nella vaginosi batterica, siano stati utilizzati soprattutto come intervento complementare successivo alla terapia antibiotica, con finalità di stabilizzazione del microambiente vaginale e prevenzione delle

recidive. Allo stato attuale, non emerge invece uno schema condiviso che ne supporti l'impiego routinario come monoterapia iniziale nell'episodio acuto.

### Aderenza e tollerabilità

Dal punto di vista dell'aderenza, la via di somministrazione può incidere in modo rilevante sulla praticità d'uso. La via orale è generalmente più semplice da gestire e può risultare preferibile per alcune pazienti, mentre la via intravaginale, pur avendo un'azione più diretta sul compartimento bersaglio, può essere meno pratica o più influenzata da fattori contingenti, come il ciclo mestruale. Infatti, nel trial del 2024, in assenza di differenze statisticamente significative tra la somministrazione orale e quella vaginale, gli autori concludono che la scelta del probiotico possa essere orientata dalla preferenza e dalla tollerabilità della paziente (Rezazadeh, et al., 2024).

Per quanto riguarda la tollerabilità, i dati attualmente disponibili risultano nel complesso favorevoli. Nello studio riguardante il LACTIN-V, la formulazione è stata considerata generalmente ben tollerata e associata a un profilo di sicurezza soddisfacente. Anche nello studio di Rezazadeh et al. non sono emerse complicanze nei due gruppi di trattamento. Tali risultati devono tuttavia essere interpretati con cautela, alla luce del campione esiguo di partecipanti (35 pazienti nel gruppo orale e 20 nel gruppo vaginale) e del breve periodo di follow-up, limitato a un mese dopo la conclusione del trattamento probiotico (Cohen, et al., 2020; Rezazadeh, et al., 2024).

In sintesi, durata del trattamento, aderenza e tollerabilità rappresentano variabili essenziali nella valutazione dell'impiego dei probiotici nella VB. Il problema, infatti, non riguarda soltanto se i probiotici possano essere utili, ma anche per quanto tempo debbano essere somministrati e con quale frequenza. Questa eterogeneità metodologica contribuisce a spiegare perché, nonostante il crescente interesse per questi approcci, non sia stato ancora definito un protocollo standardizzato di impiego clinico.

### Probiotici e vaginosi batterica asintomatica

Un ulteriore ambito di interesse riguarda la vaginosi batterica asintomatica (aBV), condizione che può essere presente anche in assenza di sintomi clinici evidenti. Uno studio di Zhang et al. sottolinea che la forma asintomatica interessa una quota rilevante di donne e che, nonostante

l'assenza di sintomi, si associa a un aumentato rischio di malattie sessualmente trasmissibili e complicanze ginecologiche. Gli autori evidenziano inoltre che, in assenza di intervento, una parte significativa dei casi di vaginosi batterica asintomatica può progredire verso diverse forme di vaginite, mentre solo una quota ridotta tende alla risoluzione spontanea. In questo contesto, è stato condotto uno studio randomizzato su donne cinesi con vaginosi batterica asintomatica, nel quale 358 partecipanti hanno ricevuto capsule probiotiche intravaginali per 10 giorni e 358 partecipanti hanno assunto metronidazolo orale per 7 giorni. I risultati hanno mostrato che i tassi di guarigione sono comparabili tra i due gruppi alle settimane 1, 2 e 4, senza differenze statisticamente significative. Tuttavia, tra le donne che avevano ottenuto la guarigione, i tassi di recidiva nei mesi successivi risultavano significativamente più bassi nel gruppo trattato con probiotici rispetto al gruppo trattato con metronidazolo, con differenze rilevanti al secondo, terzo e quarto mese di follow-up. Sulla base di questi dati, gli autori concludono che i probiotici rappresentano una promettente opzione terapeutica per la vaginosi batterica asintomatica nelle donne cinesi, con minori recidive e buona tollerabilità rispetto all'antibiotico (Zhang, et al., 2025).

Alla luce di queste considerazioni, le evidenze disponibili indicano che i probiotici non debbano essere interpretati come sostituti della terapia antibiotica convenzionale, ma come strumenti complementari potenzialmente utili nel mantenimento dell'equilibrio del microbiota vaginale e nella prevenzione delle recidive. Su queste basi, risulta particolarmente rilevante approfondire il possibile ruolo di strategie alternative nella gestione della vaginosi batterica.

## CAPITOLO 4 - Strategie terapeutiche emergenti

L'elevata frequenza di recidive e la persistenza di alterazioni del microambiente vaginale dopo il trattamento convenzionale hanno evidenziato la necessità di sviluppare strategie terapeutiche alternative nel trattamento della vaginosi batterica. In questo contesto, l'interesse della ricerca si è progressivamente esteso verso approcci in grado di agire non solo sulla componente microbica, ma anche sui meccanismi di persistenza batterica e sulle alterazioni funzionali del microambiente vaginale.

Questi approcci si orientano non esclusivamente all'eliminazione dei batteri associati alla disbiosi, ma anche al ripristino di condizioni più favorevoli per il mantenimento dell'eubiosi vaginale.

### Terapie anti-biofilm

La formazione di biofilm polimicrobici rappresenta uno dei principali fattori coinvolti nella persistenza della vaginosi batterica e nella ridotta efficacia delle terapie antibiotiche convenzionali a lungo termine. Come discusso nel primo capitolo, il biofilm è costituito da comunità batteriche immerse in una matrice extracellulare protettiva, che ne facilita l'adesione all'epitelio vaginale e riduce l'efficacia della terapia farmacologica.

Alla luce di queste caratteristiche, il biofilm è stato progressivamente identificato come un potenziale target terapeutico. In questo contesto, sono stati studiati diversi approcci mirati alla sua disgregazione o alla riduzione della stabilità della matrice extracellulare, con l'obiettivo di migliorare l'efficacia dei trattamenti antimicrobici e ridurre il rischio di recidive.

#### *Cloruro di dequalinio*

Il cloruro di dequalinio è un antiseptico appartenente alla classe dei sali di ammonio quaternario con attività antimicrobica ad ampio spettro. Il suo meccanismo d'azione è legato principalmente all'interazione con la membrana cellulare microbica e alla successiva alterazione della permeabilità cellulare, oltre che alla denaturazione delle proteine e all'inibizione dei processi enzimatici intracellulari.

In particolare, come illustrato nella Figura 8, il composto agisce tramite l'adsorbimento sulla superficie cellulare, la diffusione attraverso la parete batterica e la successiva interferenza con proteine, acidi nucleici e sistemi enzimatici, determinando un effetto antimicrobico complessivo (Mendling, et al., 2016).

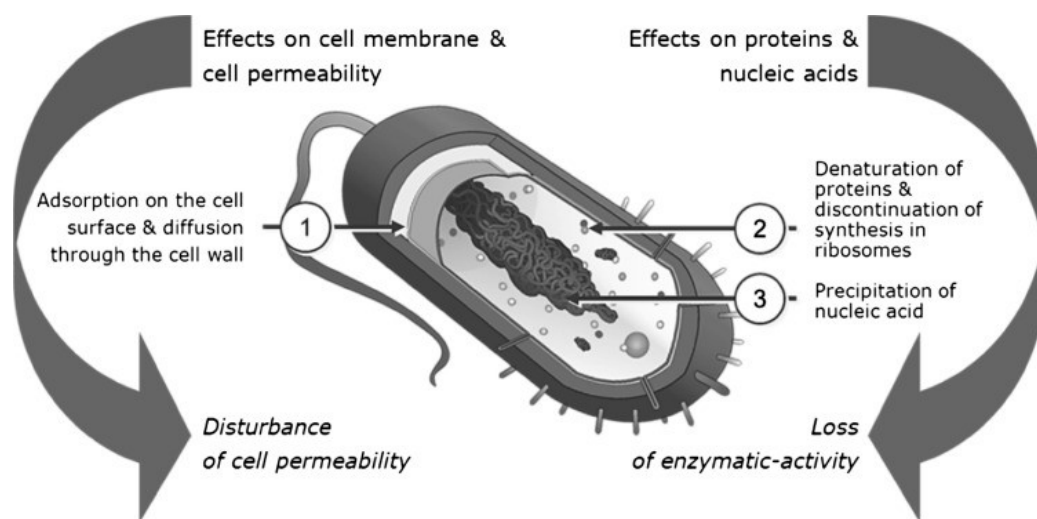
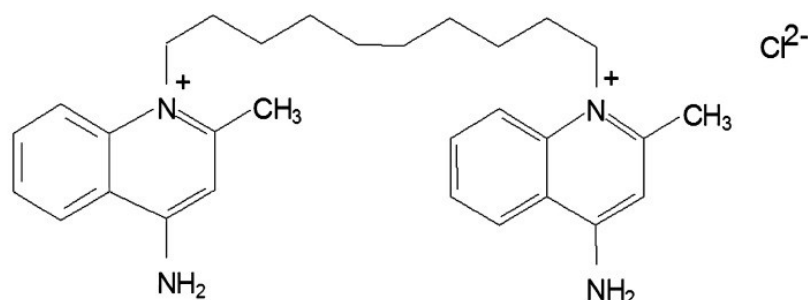


Figura 7. Meccanismo d'azione del cloruro di dequalinio, basato su adsorbimento sulla superficie microbica, diffusione nella cellula e interferenza con proteine, acidi nucleici e sistemi enzimatici intracellulari (Mendling, et al., 2016)



<b>INN:</b>	Dequalinium dichloride
<b>Chemical Name:</b>	1,1'-Decamethyenebis[4-aminoquinolindinium chloride] 4,4'-diamino-2,2'-dimethyl-N,N'-decamethylenedi(quinolinium chloride)
<b>Molecular Weight:</b>	527.6
<b>Molecular Formula:</b>	C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>

Figura 8. Rappresentazione della struttura chimica del cloruro di dequalinio, un composto ammonico quaternario con attività antisettica ad ampio spettro (Mendling, et al., 2016)

Nel contesto della vaginosi batterica, il cloruro di dequalinio è stato valutato in un trial randomizzato del 2024, 147 donne sono state randomizzate in due gruppi: ad un gruppo veniva somministrato cloruro di dequalinio come compressa vaginale da 10 mg una volta al giorno per

6 giorni, all'altro gruppo metronidazolo orale 500 mg due volte al giorno per 7 giorni. Il trial ha riportato la non inferiorità del cloruro di dequalinio (tollerabilità del 60%) rispetto al metronidazolo orale (38,9%), osservando tassi di guarigione simili nei due gruppi e una migliore tollerabilità nel gruppo trattato con cloruro di dequalinio (Raba, et al., 2024).

Un aspetto di particolare interesse riguarda l'attività del cloruro di dequalinio nei confronti dei biofilm associati a *Gardnerella spp.*. In uno studio in vitro, sono stati osservati biofilm di diversi ceppi di *Gardnerella*, distinguendoli tra ceppi associati alla vaginosi batterica e ceppi non VB-associati. L'effetto del cloruro di dequalinio è stato valutato misurando da un lato la biomassa del biofilm e dall'altro la sua attività metabolica. Inoltre, la struttura del biofilm è stata analizzata mediante microscopia elettronica a scansione e microscopia confocale laser.

I risultati hanno dimostrato che il cloruro di dequalinio era particolarmente attivo nei confronti dei biofilm VB-associati: i valori di EC50 risultavano compresi tra 2,57 e 8,11 µg/mL, mentre concentrazioni di 8,11 µg/mL e 25,64 µg/mL determinavano una riduzione di almeno il 50% e fino a circa l'80% della biomassa e/o dell'attività metabolica del biofilm. Nei ceppi non VB-associati, invece, le concentrazioni efficaci risultavano sensibilmente più elevate. Le osservazioni microscopiche hanno inoltre evidenziato una marcata alterazione della struttura biofilmica, con perdita della compattezza strutturale e disorganizzazione della matrice extracellulare. Nel complesso, questi dati indicano che il cloruro di dequalinio è in grado di destabilizzare biofilm già costituiti di *Gardnerella spp.* associati alla vaginosi batterica, supportandone l'interesse come approccio rivolto anche ai meccanismi di persistenza biofilm-correlati (Gaspar, et al., 2021).

In generale, il cloruro di dequalinio rappresenta una delle strategie non antibiotiche con evidenze cliniche più consistenti nella vaginosi batterica. Tuttavia, nonostante i risultati disponibili siano favorevoli, la sua collocazione nelle linee guida internazionali rimane ancora limitata e sono necessari ulteriori studi per definirne il ruolo nella pratica clinica e nella prevenzione delle recidive.

### *Strategie enzimatiche anti-biofilm*

Tra gli approcci anti-biofilm studiati nella vaginosi batterica rientrano anche strategie di tipo enzimatico, in particolare basate sull'impiego di desossiribonucleasi (DNasi). Il razionale di questo approccio deriva dall'osservazione che il biofilm di *Gardnerella vaginalis* contiene DNA extracellulare (eDNA), localizzato nella matrice extracellulare e coinvolto nel

mantenimento dell'integrità strutturale del biofilm. In questo contesto, l'eDNA non rappresenta il materiale genetico intracellulare del batterio, ma una componente rilasciata nello spazio extracellulare e incorporata nella matrice biofilmica, dove contribuisce alla coesione della comunità microbica aderente. La degradazione enzimatica di tale componente da parte della DNase I determina quindi un indebolimento della matrice, con conseguente riduzione della stabilità del biofilm.

In modelli sperimentali, la degradazione dell'eDNA mediante DNase I si è associata all'inibizione della formazione del biofilm, alla disgregazione di biofilm già costituiti e a un aumento dell'attività del metronidazolo nei confronti di *G. vaginalis*. Questi dati supportano il razionale dell'impiego delle DNasi come possibile approccio complementare non antibiotico nelle strategie anti-biofilm per la vaginosi batterica. Tuttavia, le evidenze attualmente disponibili derivano prevalentemente da studi preclinici e, allo stato attuale, non sono ancora disponibili schemi di impiego clinico definiti nell'uomo (Hymes, et al., 2013).

## Metaboliti lattobacillari e postbiotici

Accanto alle strategie rivolte al biofilm, nella vaginosi batterica hanno suscitato interesse anche i metaboliti lattobacillari e i postbiotici, considerati come possibili strumenti di modulazione del microambiente vaginale. Il loro impiego è stato proposto con l'obiettivo di sfruttare alcune funzioni protettive tipicamente associate ai lattobacilli, senza ricorrere necessariamente alla somministrazione di microrganismi vivi.

### *Acido lattico*

L'acido lattico rappresenta uno dei principali metaboliti prodotti dai lattobacilli vaginali ed è considerato una componente centrale del microambiente vaginale in condizioni di eubiosi. Il suo interesse nel contesto della vaginosi batterica deriva dal fatto che la disbiosi si associa tipicamente ad una riduzione dei lattobacilli e a un aumento del pH vaginale. In questo quadro, l'impiego di formulazioni intravaginali a base di acido lattico è stato proposto con l'obiettivo di ristabilire condizioni microambientali meno favorevoli ai batteri associati alla disbiosi e più compatibili con il mantenimento dell'equilibrio microbiologico locale.

Una revisione sistematica del 2021 ha rilevato un'elevata eterogeneità tra gli studi analizzati, sia per formulazione e concentrazione dei prodotti sia per i risultati ottenuti. Sono stati valutati tre trial che confrontavano prodotti a base di acido lattico e metronidazolo: uno ha riportato

risultati sovrapponibili, mentre due hanno mostrato un'efficacia significativamente inferiore dei prodotti contenenti acido lattico. Inoltre, la revisione non ha evidenziato un impatto significativo di tali formulazioni sulla composizione del microbiota vaginale. Gli autori hanno quindi concluso che, ad ora, mancano evidenze sufficienti a supporto della guarigione dalla vaginosi batterica o per il ripristino stabile di un microbiota dominato da lattobacilli (Plummer, et al., 2021).

Questo quadro è stato confermato dal trial randomizzato VITA, pubblicato nel 2023, che ha confrontato gel vaginale a base di acido lattico (5 mL una volta al giorno per 7 giorni) e metronidazolo orale (400 mg due volte al giorno per 7 giorni) in donne con vaginosi batterica ricorrente. La risoluzione dei sintomi a 2 settimane è stata riportata nel 70% delle donne trattate con metronidazolo rispetto al 47% di quelle trattate con gel a base di acido lattico. Tra le donne che avevano ottenuto una risoluzione iniziale dei sintomi, la recidiva è risultata frequente in entrambi i gruppi, con percentuali simili. Il gel a base di acido lattico è però risultato associato a un minor numero di effetti indesiderati rispetto al metronidazolo. Gli autori hanno quindi concluso che il metronidazolo è più efficace dell'acido lattico nel breve termine, mentre la recidiva rimane comune dopo entrambi i trattamenti (Ross, et al., 2023).

In generale, sebbene l'acido lattico presenti un razionale biologico coerente con la modulazione del microambiente vaginale, le evidenze cliniche disponibili non ne dimostrano un'efficacia comparabile a quella del metronidazolo nel trattamento della vaginosi batterica. Sono quindi necessari ulteriori studi clinici per verificarne la possibile efficacia.

### *Postbiotici*

Negli ultimi anni è cresciuto l'interesse verso i postbiotici, ovvero molecole bioattive prodotte dai microrganismi, in particolare dai lattobacilli, che possono esercitare effetti benefici sull'ospite anche in assenza di batteri vivi. A differenza dei probiotici, quindi, i postbiotici non contengono microrganismi vitali, ma sono costituiti da metaboliti e componenti cellulari in grado di contribuire al mantenimento dell'equilibrio del microambiente vaginale.

Dal punto di vista applicativo, questo approccio presenta alcuni potenziali vantaggi. L'assenza di batteri vivi può infatti facilitare la conservazione del prodotto, ridurre i problemi legati alla vitalità dei ceppi durante produzione e stoccaggio e rendere più controllabile la composizione della formulazione. Per queste ragioni, i postbiotici sono stati considerati una possibile strategia di modulazione del microambiente vaginale in grado di superare alcune limitazioni pratiche associate ai probiotici tradizionali.

Tra i principali metaboliti studiati rientrano acidi organici, biosurfattanti, peptidi antimicrobici e altre molecole bioattive prodotte dai lattobacilli, che contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi del microambiente vaginale. Dal punto di vista biologico, tali composti possono esercitare effetti protettivi attraverso diversi meccanismi. In particolare, alcuni metaboliti lattobacillari hanno mostrato la capacità di interferire con l'adesione dei microrganismi associati alla disbiosi all'epitelio vaginale, mentre altri possono contribuire alla stabilizzazione della barriera mucosale e alla modulazione della risposta immunitaria locale. Questi effetti supportano il razionale del loro possibile impiego come strategie di modulazione del microambiente vaginale.

Nonostante il razionale biologico favorevole, l'applicazione clinica dei postbiotici nella vaginosi batterica rimane ancora limitata. La maggior parte delle evidenze disponibili deriva infatti da studi preclinici o da modelli sperimentali, mentre i dati provenienti da studi clinici controllati risultano ancora insufficienti per definirne il ruolo terapeutico. Pertanto, sebbene i postbiotici rappresentino un'area di ricerca promettente nell'ambito delle strategie di modulazione del microambiente vaginale, sono necessari ulteriori studi clinici per chiarirne l'efficacia e la possibile integrazione nella pratica terapeutica (Abbe & Mitchell, 2023; Pendharkar, et al., 2023).

## Composti di origine naturale

Tra le strategie terapeutiche emergenti studiate nella vaginosi batterica rientrano anche composti di origine naturale, inclusi estratti vegetali e formulazioni fitoterapiche valutate come possibili approcci complementari o alternativi alla terapia antibiotica convenzionale.

Una revisione sistematica pubblicata nel 2024 ha incluso 20 trial per un totale di 2685 partecipanti e ha riportato risultati complessivamente favorevoli per alcuni prodotti di origine vegetale, sia in associazione al metronidazolo sia in monoterapia. Tuttavia, gli autori hanno evidenziato una marcata eterogeneità tra gli studi per tipologia di pianta, formulazione, durata del trattamento e criteri di valutazione degli outcome clinici, limitando la possibilità di trarre conclusioni definitive sul loro impiego terapeutico (Kamali, et al., 2024).

Tra gli studi inclusi nella revisione, un trial randomizzato ha confrontato l'efficacia di una crema vaginale a base di *Zataria multiflora* con quella del metronidazolo vaginale in 90 donne con diagnosi di vaginosi batterica. Le partecipanti, di età compresa tra 18 e 40 anni, sono state assegnate a due gruppi di trattamento: 45 donne hanno ricevuto la crema a base di *Zataria*

*multiflora* e le altre 45 il metronidazolo vaginale, entrambi somministrati per cinque notti consecutive. La valutazione clinica, effettuata mediante criteri di Amsel e colorazione di Gram, ha mostrato un miglioramento significativo dei parametri diagnostici in entrambi i gruppi, senza differenze statisticamente significative tra i due trattamenti. Gli autori hanno quindi concluso che la formulazione a base di *Zataria multiflora* mostrava un'efficacia comparabile a quella del metronidazolo vaginale nel breve termine (Simbar, et al., 2008).

Risultati analoghi sono stati riportati anche in uno studio randomizzato su 80 donne con diagnosi di vaginosi batterica, le partecipanti sono state assegnate a due gruppi di trattamento da 40 pazienti ciascuno. Un gruppo ha ricevuto una crema vaginale a base di *Calendula officinalis*, mentre l'altro è stato trattato con metronidazolo vaginale. Entrambe le formulazioni sono state somministrate per via intravaginale alla dose di 5 g al giorno per una settimana, e le pazienti sono state rivalutate una settimana dopo la conclusione del trattamento. Al follow-up, in entrambi i gruppi è stata riportata la scomparsa dei sintomi clinici, senza differenze rilevanti tra i trattamenti e senza segnalazione di effetti indesiderati (Pazhohideh, et al., 2018).

Ulteriori studi clinici hanno valutato composti vegetali in associazione al metronidazolo. In uno studio randomizzato su 80 donne con diagnosi di vaginosi batterica, l'associazione tra gel vaginale contenente metronidazolo 0,75% ed estratto di *Myrtus communis* 2%, somministrata per cinque notti consecutive, ha mostrato un'efficacia superiore rispetto al solo metronidazolo. In particolare, il tasso di guarigione è risultato del 95% nel gruppo trattato con l'associazione, rispetto al 57,5% osservato nel gruppo che ha assunto solo metronidazolo. Inoltre, a tre settimane non sono state osservate recidive nel gruppo a cui è stata somministrata l'associazione, mentre nel gruppo trattato con il solo antibiotico la recidiva è stata riportata nel 30% delle pazienti. Gli autori hanno pertanto concluso che l'aggiunta di *Myrtus communis* aumentava l'efficacia del trattamento rispetto alla monoterapia antibiotica (Masoudi, et al., 2017).

Anche *Prangos ferulacea* è stata studiata come trattamento aggiuntivo in associazione a metronidazolo orale. In un trial randomizzato controllato su 100 donne con diagnosi di vaginosi batterica, le partecipanti sono state assegnate a due gruppi di 50 pazienti: entrambe hanno ricevuto metronidazolo orale per 7 giorni, mentre il gruppo sperimentale è stato trattato anche con una crema vaginale a base di *Prangos ferulacea* e il gruppo di controllo con una crema placebo. L'outcome clinico, valutato secondo i criteri di Amsel al termine del trattamento, è risultato sovrapponibile nei due gruppi, con guarigione nel 94% delle pazienti in entrambi i casi. Anche l'outcome microbiologico, valutato mediante punteggio di Nugent, ha mostrato

risultati molto simili, pari all'88% nel gruppo trattato con *Prangos ferulacea* e all'86% nel gruppo controllo. La differenza principale è emersa invece nella rapidità della risposta clinica: entro il quarto giorno, il 78% delle pazienti trattate con *Prangos ferulacea* risultava clinicamente guarito, rispetto al 30% del gruppo di controllo. Nel complesso, questi dati indicano che l'aggiunta di *Prangos ferulacea* non modificava in modo significativa la percentuale finale di guarigione, ma si associava a una più rapida risoluzione del quadro clinico (Azadpour Motlagh, et al., 2018).

La revisione di Kamali et al. riporta inoltre che anche altre associazioni con composti vegetali, tra cui *Berberis vulgaris* e *Quercus brantii*, hanno mostrato risultati favorevoli rispetto al solo antibiotico in specifici studi. Al contrario, altri prodotti naturali, come la propoli e gli estratti di *Schinus* (albero del pepe brasiliano), hanno evidenziato un'efficacia inferiore.

Nel complesso, i composti naturali rappresentano un'area di interesse come approcci complementari nella gestione della vaginosi batterica. Tuttavia, l'eterogeneità degli studi disponibili non consente ancora di definirne una collocazione terapeutica precisa (Kamali, et al., 2024).

## Strategie terapeutiche combinate

Alla luce dell'elevata frequenza di recidive dopo la terapia antibiotica standard, le strategie terapeutiche combinate permettono di riassumere gli approcci più rilevanti discussi nei capitoli precedenti. In questo contesto, l'antibiotico viene impiegato per ridurre la carica microbica associata alla disbiosi, mentre i trattamenti successivi o concomitanti sono finalizzati a limitare i meccanismi di persistenza, favorire il ripristino del microbiota vaginale o ridurre il rischio di recidiva. Questo approccio riflette l'innovazione di un modello terapeutico basato esclusivamente sulla monoterapia antibiotica.

### *Antibiotici e probiotici*

Come già discusso nel capitolo precedente, l'associazione tra antibiotici e probiotici rappresenta la strategia combinata meglio documentata. Il rationale di questo approccio consiste nell'utilizzare inizialmente l'antibiotico per ridurre i batteri associati alla disbiosi e, successivamente, nel favorire il ripristino di una flora dominata da lattobacilli mediante somministrazione del probiotico. Il trial randomizzato su *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactin-V) rappresenta una delle evidenze cliniche più solide a supporto di questo approccio.

In questo studio, dopo 5 giorni di metronidazolo vaginale, il probiotico è stato somministrato per via intravaginale una volta al giorno per 4 giorni consecutivi durante la prima settimana, seguito da una fase di mantenimento con due somministrazioni settimanali per 10 settimane. Dopo 12 settimane, la recidiva di vaginosi batterica è risultata inferiore nel gruppo trattato con Lactin-V rispetto al placebo (30% vs 45%), supportando il possibile beneficio di una strategia sequenziale antibiotico-probiotico (Cohen, et al., 2020).

Questo risultato è coerente con quanto riportato anche da successive meta-analisi, che hanno evidenziato un potenziale beneficio dei probiotici come trattamento aggiuntivo alla terapia antibiotica, sia in termini di riduzione delle recidive sia di aumento dei tassi di guarigione. Tuttavia, l'interpretazione di tali dati resta condizionata dalla marcata eterogeneità degli studi inclusi, che differiscono per ceppi impiegati, dosaggi, vie di somministrazione e durata dei protocolli, rendendo ancora difficile l'identificazione di un regime probiotico standardizzabile nella pratica clinica.

#### *Antibiotici e acido bórico*

Un ulteriore approccio è rappresentato dall'impiego sequenziale di antibiotici e acido bórico. Una review recente riporta che il suo impiego è stato valutato principalmente in associazione ad antibiotici nelle forme ricorrenti e che, in uno studio su 105 donne, il 69% delle pazienti ha ottenuto una remissione della malattia in sei mesi dall'inizio della terapia. La stessa review evidenzia inoltre che una formulazione vaginale a base di acido bórico (TOL-463) ha mostrato una guarigione precoce nel 50%-59% delle pazienti a 9-12 giorni dall'inizio del trattamento. Gli autori precisano tuttavia che, nelle forme ricorrenti di vaginosi batterica, non sono disponibili studi sull'impiego dell'acido bórico come monoterapia (Abbe & Mitchell, 2023).

Anche le linee guida dei *Centers for Disease Control and Prevention* riportano, nelle donne con recidive multiple, un regime sequenziale con nitroimidazolo orale, seguito da acido bórico intravaginale 600 mg/die per 21 giorni e successiva terapia soppressiva con metronidazolo gel 0,75% due volte alla settimana per 4-6 mesi, indicando questo approccio come possibile opzione ma sulla base di dati limitati (Workowski, et al., 2021).

Lo studio richiamato nelle referenze delle linee guida CDC ha valutato un protocollo sequenziale in donne con vaginosi batterica ricorrente, riportando un tasso di guarigione dell'88% a 7 settimane e del 92% a 12 settimane. Tuttavia, il mantenimento della risposta clinica tendeva a ridursi nel tempo, con un tasso cumulativo di guarigione del 65% a 28 settimane dall'inizio del trattamento (Reichman, et al., 2009).

Nel complesso, la letteratura disponibile riporta l'acido borico soprattutto come componente di strategie terapeutiche sequenziali o aggiuntive nelle forme ricorrenti di vaginosi batterica, mentre le evidenze attualmente disponibili non ne definiscono un ruolo come monoterapia.

In sintesi, le strategie terapeutiche combinate rappresentano un ambito di crescente interesse nel trattamento della vaginosi batterica. Tuttavia, mentre per l'associazione antibiotico-probiotico sono disponibili evidenze cliniche relativamente più solide, gli approcci sequenziali con acido borico restano supportati da dati più limitati e riferiti soprattutto alle forme ricorrenti. La loro collocazione terapeutica richiede pertanto ulteriori studi.

Le evidenze esaminate indicano quindi la necessità di approcci sempre più integrati, capaci di intervenire non solo sulla disbiosi, ma anche sui meccanismi di persistenza e recidiva. Su queste basi si inseriscono le prospettive future della ricerca, che saranno approfondite nel capitolo successivo.

*Tabella 2. Strategie terapeutiche emergenti nella vaginosi batterica: schema riassuntivo*

<b>Strategia</b>	<b>Modalità d'impiego</b>	<b>Evidenze</b>
<b>Cloruro di dequalinio</b>	Vaginale, 6 giorni	Moderate
<b>DNasi</b>	Solo preclinico	Precliniche
<b>Acido lattico</b>	Gel vaginale, 7 giorni	Moderate ma non conclusive
<b>Postbiotici</b>	Non standardizzata	Limitate
<b>Composti naturali</b>	Prevalentemente vaginali, variabili	Eterogenee
<b>Antibiotico + probiotico</b>	Sequenziale	Relativamente solide
<b>Antibiotico + acido borico</b>	Sequenziale	Limitate

## CAPITOLO 5 – Prospettive future

Nel compartimento vaginale, il microbiota, la barriera mucosale e la risposta dell'ospite contribuiscono alla stabilità o all'instabilità dell'equilibrio locale. In questa prospettiva, le linee di ricerca più recenti che riguardano la vaginosi batterica, mostrano un progressivo ampliamento dell'interesse terapeutico: accanto alla riduzione dei batteri associati alla disbiosi, sta emergendo la necessità di intervenire sui meccanismi che favoriscono la persistenza della condizione e la tendenza alla recidiva (Abbe & Mitchell, 2023; Gilbert, et al., 2025).

### Strategie di modulazione diretta del microbiota vaginale

Tra gli approcci emergenti rivolti alla componente microbica, il *Vaginal Microbiota Transplantation* (VMT) rappresenta una delle strategie più innovative attualmente descritte in letteratura. Questo approccio si basa sul trasferimento di un'intera comunità microbica vaginale da una donatrice sana a una ricevente con disbiosi persistente o ricorrente, con l'obiettivo di favorire il ripristino di un ecosistema vaginale più stabile e compatibile con l'eubiosi.

#### *Vaginal Microbiota Transplantation (VMT)*

Il VMT ha come obiettivo di ricostituire un assetto microbico favorevole dominato da lattobacilli, mediante il trasferimento del microbiota da una donatrice sana a una paziente con vaginosi batterica ricorrente. A differenza delle strategie convenzionali, questo approccio non è orientato soltanto alla riduzione dei batteri associati alla disbiosi, ma al ripristino complessivo di un assetto microbico sano. Lo schema generale della procedura è riportato nella Figura 10.

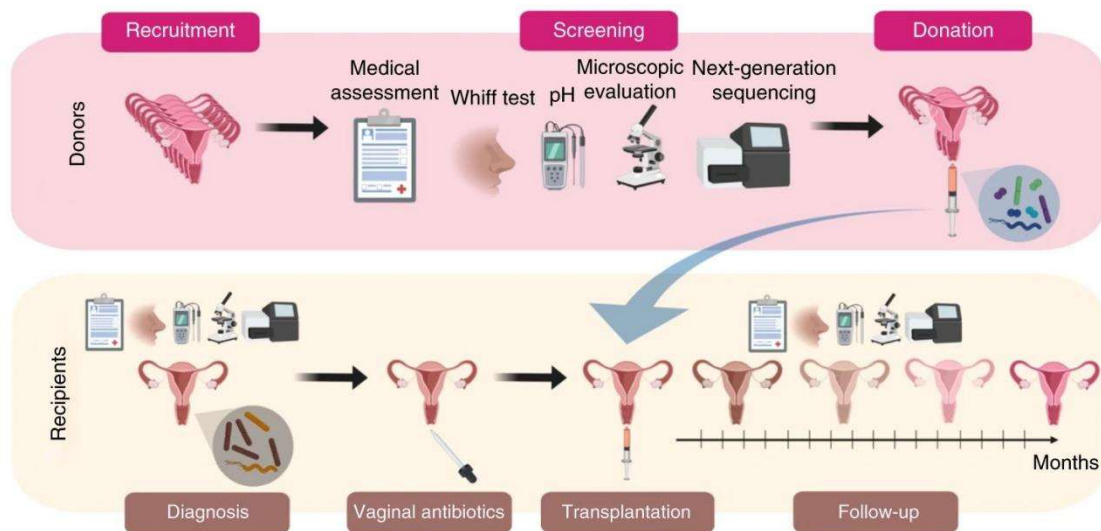


Figura 9. Schema generale della procedura di Vaginal Microbiota Transplantation, comprendente selezione della donatrice, screening microbiologico, preparazione del materiale biologico, trapianto e follow-up clinico (Lev-Sagie, et al., 2019)

Le principali ricerche disponibili provengono dallo studio pubblicato da Lev-Sagie et al. nel 2019. Il lavoro ha incluso cinque donne adulte, di età compresa tra 27 e 47 anni, accomunate dalla presenza di vaginosi batterica con andamento recidivante e scarsa risposta ai precedenti trattamenti antibiotici. Le pazienti arruolate presentavano un quadro clinico complesso, definito da episodi multipli nel corso dell'anno precedente e da ricomparsa della sintomatologia nonostante diversi tentativi terapeutici, talvolta anche prolungati. In alcuni casi, il controllo dei sintomi aveva richiesto l'impiego continuativo o ripetuto di antibiotici.

La procedura di trapianto veniva eseguita dopo il termine della terapia antibiotica. Le donatrici, tre donne sane in età fertile, venivano sottoposte a una selezione rigorosa comprendente anamnesi clinica, valutazione ginecologica e screening microbiologico e sierologico per escludere infezioni sessualmente trasmesse (tra cui HIV, HBV, HCV, sifilide, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Trichomonas vaginalis*). Inoltre, l'idoneità microbiologica veniva confermata mediante criteri di Amsel negativi e Nugent score compatibile con eubiosi, indicativo di una dominanza lattobacillare. Il materiale prelevato veniva successivamente preparato in soluzione fisiologica sterile e applicato nel compartimento vaginale della ricevente. Il protocollo contemplava la possibilità di ripetere il VMT qualora, nel corso del follow-up, si osservasse una ricomparsa dei sintomi o una nuova positività dei criteri clinici utilizzati per la valutazione della condizione.

I risultati descritti nello studio mostrano che quattro delle cinque pazienti hanno ottenuto una risposta clinica favorevole, mantenuta per un periodo di osservazione compreso tra 5 e 21 mesi. Tale esito non riguardava soltanto il miglioramento della sintomatologia, ma era accompagnato anche dal ripristino dei parametri clinici e microscopici e dalla ricomparsa di un microbiota vaginale dominato da lattobacilli. La quinta paziente ha invece mostrato un miglioramento incompleto. Un dato di particolare interesse è rappresentato dal fatto che, in tre delle quattro pazienti responder, la stabilizzazione del beneficio clinico ha richiesto somministrazioni multiple e in uno di questi casi, si è resa necessaria anche la sostituzione della donatrice. Nel loro insieme, queste osservazioni indicano che l'adesione del microbiota trasferito debba essere considerato come un processo variabile, influenzato sia dalle caratteristiche della ricevente sia dalla composizione del materiale donato.

Per quanto riguarda la tollerabilità, nello studio non sono stati riportati eventi avversi nei casi trattati. Ciò nonostante, gli stessi autori sottolineano che una procedura di questo tipo richiede criteri di selezione molto rigorosi, poiché non è possibile escludere completamente il rischio di trasmettere microrganismi patogeni non identificati. Proprio per questo motivo, viene avanzata l'ipotesi di sviluppare, in futuro, banche di materiale vaginale proveniente da donatrici accuratamente selezionate e monitorate, così da consentire verifiche ripetute prima dell'utilizzo.

Nonostante l'interesse suscitato da questi risultati preliminari, il VMT viene considerato, una procedura ancora sperimentale. Le criticità principali riguardano la numerosità estremamente limitata del campione e la disomogeneità delle pratiche metodologiche, tra cui la selezione delle donatrici, la preparazione del campione biologico, il numero di somministrazioni necessarie e i fattori che condizionano la persistenza dell'adesione nel tempo (Lev-Sagie, et al., 2019).

Un aspetto interessante nello studio del VMT riguarda il fenomeno dell'attecchimento (*engraftment*) del microbiota trasferito, cioè la capacità dei microrganismi della donatrice di colonizzare stabilmente il microambiente vaginale della ricevente. Questo aspetto è stato analizzato in un proof-of-concept case study pubblicato da Wrønding et al. nel 2023. È necessario precisare che, in questo studio, il VMT non è stato impiegato per il trattamento della vaginosi batterica ricorrente, ma in una paziente con grave disbiosi vaginale. Pertanto, il caso non può essere interpretato come una prova clinica diretta dell'efficacia del VMT nella VB, bensì come una prova della possibilità di ottenere una colonizzazione persistente del microbiota trasferito in un contesto clinico differente.

La procedura è stata eseguita su una donna di 30 anni con un precedente parto a termine e una storia ostetrica complessa, segnata da una perdita gestazionale precoce e da tre perdite di gravidanza avanzata. La paziente riferiva inoltre irritazione vaginale e secrezioni, con peggioramento della sintomatologia durante le gravidanze. Al momento della valutazione, l'analisi del microbiota vaginale documentava una condizione di severa disbiosi, con una dominanza di *Gardnerella* pari a circa il 90%. A differenza dello studio di Lev-Sagie et al., il trapianto è stato eseguito senza pretrattamento antibiotico, rendendo questo caso particolarmente interessante anche dal punto di vista procedurale.

L'analisi genomica successiva ha mostrato che il microbiota della donatrice si era stabilmente colonizzato fino a circa 18 mesi dopo il trapianto. Parallelamente, è stata osservata la transizione verso un microbiota vaginale dominato da lattobacilli, accompagnata da risoluzione della disbiosi e, successivamente, dal raggiungimento di una gravidanza conclusa con parto a termine. Sebbene si tratti di un singolo caso e di un'indicazione diversa dalla vaginosi batterica ricorrente, questo studio fornisce un dato di notevole interesse, poiché dimostra che il VMT può determinare un attecchimento duraturo del microbiota trasferito e supporta quindi il razionale secondo cui l'efficacia della procedura dipenderebbe non solo dal trasferimento del materiale microbico, ma dalla sua effettiva capacità di ricolonizzare in modo stabile il microambiente vaginale della ricevente (Wrønding, et al., 2023).

Evidenze cliniche più specifiche riguardo la vaginosi batterica, sono fornite invece da un pilot clinical trial pubblicato da Hussain et al. nel 2025. In questo studio preliminare, otto donne con VB ricorrente sono state sottoposte a terapia antibiotica e successivamente randomizzate a ricevere VMT o placebo utilizzando microbiota proveniente da un'unica donatrice, al fine di ridurre la variabilità del materiale biologico.

I risultati hanno mostrato che, a un mese dalla procedura, il passaggio verso un microbiota vaginale dominato da *Lactobacillus crispatus* era osservabile in 3 delle 4 riceventi trattate con VMT, mentre nessuna delle 4 donne nel gruppo placebo presentava lo stesso profilo microbiologico. Inoltre, in 2 delle 3 pazienti responder, questa configurazione lattobacillare si è mantenuta per almeno sei mesi, suggerendo una certa stabilità dell'assetto microbico acquisito dopo il trapianto.

Le analisi metagenomiche hanno inoltre documentato la presenza di ceppi batterici derivati dalla donatrice nelle pazienti trattate, fornendo un'evidenza diretta di attecchimento del microbiota trasferito. Questo dato è particolarmente rilevante, perché indica che il cambiamento

osservato non si limita a una variazione transitoria della composizione vaginale, ma riflette un'effettiva colonizzazione da parte del microbiota della donatrice.

Dal punto di vista della sicurezza, gli autori non hanno osservato differenze tra il gruppo VMT e il gruppo placebo nei marker infiammatori genitali, né variazioni significative nelle proporzioni delle cellule immunitarie endocervicali, suggerendo che la procedura non si sia associata a un incremento dell'attivazione infiammatoria locale. Tuttavia, la numerosità estremamente ridotta del campione osservato non consente di trarre conclusioni definitive sull'efficacia clinica e sulla riproducibilità della procedura (Hussain, et al., 2025).

Una visione più ampia dello stato della ricerca sul *Vaginal Microbiota Transplantation* è fornita dalla scoping review di Luo et al. del 2024, condotta secondo l'impostazione PRISMA-ScR e basata sulla letteratura disponibile fino al 10 ottobre 2023. La revisione ha identificato complessivamente 12 studi, di cui 7 già pubblicati e 5 trial registrati in corso. Tra le ricerche pubblicate, 3 erano studi clinici sull'uomo e 4 studi preclinici su modelli animali. Gli studi clinici includevano complessivamente 36 donne, mentre quelli animali avevano coinvolto 145 ratti o topi femmina. I 5 trial registrati non ancora conclusi riguardano invece un totale di 556 donne.

Nei 3 studi clinici inclusi, il VMT è risultato associato al miglioramento dei sintomi e al ripristino di un microbiota vaginale dominato da lattobacilli. La revisione evidenziava, inoltre, che uno di questi studi riguardava la disbiosi vaginale, mentre gli altri due erano riferiti direttamente alla vaginosi batterica. Questo dato è interessante perché conferma che, nelle evidenze finora disponibili, il beneficio del VMT non viene descritto soltanto in termini di riduzione dei sintomi, ma anche di ricostituzione di un assetto microbico verso l'eubiosi.

Per quanto riguarda gli studi animali, la review riporta che il VMT è stato valutato in un modello di disbiosi vaginale e in tre modelli di vaginosi batterica. In questi studi, il trapianto si associava a un aumento del numero di lattobacilli vaginali in due modelli sperimentali e ad una riduzione dell'espressione di IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , suggerendo un possibile effetto favorevole anche sui marker infiammatori locali.

Nel complesso, la scoping review è utile perché dimostra un filone di ricerca emergente che, pur essendo ancora poco in fase clinica, ha già prodotto evidenze sul possibile ripristino di una dominanza lattobacillare (Luo, et al., 2024).

Riassumendo, le evidenze attualmente disponibili indicano che il *Vaginal Microbiota Transplantation*, nella vaginosi batterica, rappresenta una strategia innovativa della ricerca,

poiché introduce un approccio terapeutico orientato non soltanto alla riduzione dei batteri associati alla disbiosi, ma alla modificazione dell'ecosistema microbico vaginale.

I dati clinici finora pubblicati, sebbene ancora limitati, mostrano alcuni elementi concordi. Lo studio di Lev-Sagie et al. (2019) ha documentato la possibilità di ottenere remissione clinica prolungata e ricostituzione di un microbiota dominato da lattobacilli in una quota di pazienti con vaginosi batterica ricorrente e refrattaria. Il case study di Wrønding et al. (2023), pur non riguardando direttamente la vaginosi batterica ricorrente, ha fornito un'evidenza biologica particolarmente rilevante dell'attecchimento persistente del microbiota trasferito, fino a circa 18 mesi. In modo più specifico per la vaginosi batterica, il pilot trial di Hussain et al. (2025) ha mostrato, seppur in un campione estremamente ridotto, che il VMT può associarsi al ripristino di una dominanza di *Lactobacillus crispatus* e all'attecchimento di ceppi derivati dalla donatrice. Infine, la scoping review di Luo et al. (2024) ha collocato questi risultati all'interno di un quadro più ampio, documentando un progressivo incremento dell'interesse verso questa strategia e la presenza di trial clinici in corso.

Allo stesso tempo, la letteratura disponibile non consente ancora di considerarlo come un'opzione terapeutica nella pratica clinica. Le principali criticità riguardano la ridotta numerosità dei campioni, l'eterogeneità dei protocolli, la mancanza di standardizzazione nella selezione delle donatrici e nella preparazione del materiale biologico, nonché la limitata disponibilità di studi controllati.

Nel loro insieme, questi dati suggeriscono che il principale interesse risieda nel tentativo di superare un modello terapeutico fondato esclusivamente sulla soppressione della disbiosi, orientandosi invece verso il ripristino di un ecosistema vaginale stabile e compatibile con l'eubiosi. Il VMT rappresenta quindi una prospettiva per futuri approcci terapeutici fondati sulla ricostruzione funzionale del microbiota.

## Target immunologici futuri

Come discusso nei capitoli precedenti, nella vaginosi batterica la disbiosi si associa non solo a una modifica della composizione microbica, ma anche ad alterazioni funzionali del microambiente vaginale, che coinvolgono la barriera mucosale, i pathway intracellulari dell'epitelio e la risposta infiammatoria locale. Su queste basi, una delle prospettive future della ricerca riguarda l'identificazione di bersagli dell'ospite che possano essere modulati per ridurre la persistenza della condizione e la tendenza alla recidiva. In questa prospettiva, l'interesse si

concentra soprattutto sui meccanismi che regolano l'integrità della barriera epiteliale, l'attivazione di vie di segnalazione intracellulari e il controllo dell'infiammazione mucosale. Un primo bersaglio di particolare interesse è rappresentato dalla barriera epiteliale cervicovaginale, che svolge un ruolo essenziale nel limitare la penetrazione di microrganismi, prodotti microbici e segnali pro-infiammatori. L'interesse verso questo target deriva dal fatto che, nella VB, la disbiosi sembra associarsi a una ridotta efficienza della barriera e a una maggiore permeabilità mucosale. Un contributo rilevante in questo ambito proviene dallo studio di Schwecht et al. del 2023, che ha analizzato cellule epiteliali vaginali VK2 coltivate in condizioni *air-liquid interface* ed esposte per 24 ore a miscele metaboliche progettate per riprodurre un ambiente eubiotico e uno disbiotico. La miscela eubiotica, contenente acido lattico e metaboliti tipici di una dominanza lattobacillare, ha determinato un incremento della resistenza transepiteliale, cioè della capacità dell'epitelio di opporsi al passaggio di sostanze attraverso la barriera, e una riduzione della permeabilità al FITC-destrano, un tracciante fluorescente utilizzato per misurare il passaggio paracellulare. La miscela disbiotica ha invece prodotto l'effetto opposto, con riduzione della funzione di barriera e aumento della permeabilità.

Nello stesso studio, il profilo metabolico eubiotico si associava a una maggiore espressione di proteine di giunzione e di adesione cellulare, tra cui ZO-1, desmogleina-1 ed E-caderina, coinvolte nel mantenimento della coesione epiteliale. Al contrario, l'ambiente disbiotico induceva la traslocazione nucleare di NF- $\kappa$ B entro 60-90 minuti. NF- $\kappa$ B è un fattore di trascrizione centrale nella risposta infiammatoria, e la sua attivazione si accompagnava, nelle successive 16-24 ore, ad un aumento dell'espressione di mediatori infiammatori come TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 e RANTES.

Gli autori hanno inoltre identificato nell'acido lattico il principale mediatore degli effetti protettivi osservati, suggerendo che non sia solo la presenza dei lattobacilli in sé a essere rilevante, ma anche il profilo metabolico che essi determinano nel compartimento vaginale.

Nel complesso, questi dati indicano che il potenziamento della barriera epiteliale e il ripristino di un ambiente metabolico compatibile con l'eubiosi potrebbero rappresentare un obiettivo terapeutico futuro, anche se le evidenze disponibili restano al momento limitate a modelli *in vitro* (Schwecht, et al., 2023).

Un secondo bersaglio di interesse riguarda la via *mammalian target of rapamycin* (mTOR), una chinasi coinvolta nella regolazione del metabolismo cellulare, della crescita, della proliferazione e della risposta allo stress. L'interesse verso questo pathway nasce dall'ipotesi

che, nella vaginosi batterica, i batteri associati alla disbiosi e i loro metaboliti non si limitino a modificare la composizione del microbiota, ma possano anche contribuire alla compromissione della barriera mucosale e al mantenimento di uno stato infiammatorio locale.

Questo aspetto è stato analizzato da Berard et al. nel 2023 in uno studio condotto su 405 donne africane. Gli autori hanno prima identificato i principali profili di microbiota vaginale presenti nella coorte, identificando cinque gruppi: dominanza di *Lactobacillus crispatus* nel 21% dei casi, di *Lactobacillus iners* nel 18%, di altri lattobacilli nel 9%, di *Gardnerella* nel 30% e un profilo polimicrobico nel 22%.

Per verificare se questi microrganismi potessero avere un effetto diretto sull'epitelio vaginale, sono stati eseguiti studi *in vitro* su cellule epiteliali vaginali umane. In particolare, le cellule venivano esposte ai surnatanti batterici, cioè al mezzo di coltura contenente i metaboliti e i fattori solubili rilasciati dai batteri durante la crescita. Questo approccio consentiva di valutare non tanto l'effetto della presenza fisica del batterio, quanto l'azione dei suoi metaboliti sul comportamento delle cellule epiteliali. Nello studio, i batteri associati alla vaginosi batterica inducevano alterazioni proteomiche più marcate rispetto a *Lactobacillus crispatus*: in particolare, *G. vaginalis* modificava 187 proteine (8,4% del proteoma analizzato), *M. mulieris* 642 proteine (28,7%) e *P. amnii* 660 proteine (29,5%). Le proteine alterate risultavano coinvolte soprattutto in processi di rimodellamento epiteliale, giunzioni cellulari e pathway metabolici associati alla via mTOR.

Gli autori hanno quindi valutato in modo più diretto la funzione di barriera dell'epitelio vaginale. *G. vaginalis* risultava associato a una riduzione della differenziazione e dello spessore epiteliale e ad una minore capacità di riparazione cellulare. *M. mulieris*, invece, mostrava un effetto più evidente sull'integrità della barriera, determinando una riduzione della resistenza transepiteliale (TEER), un parametro utilizzato per valutare la coesione funzionale dell'epitelio, e un aumento della permeabilità epiteliale. Inoltre, i metaboliti rilasciati da questi batteri, come l'imidazolo propionato, risultavano capaci di compromettere la funzione di barriera e di attivare pathway connessi a mTOR.

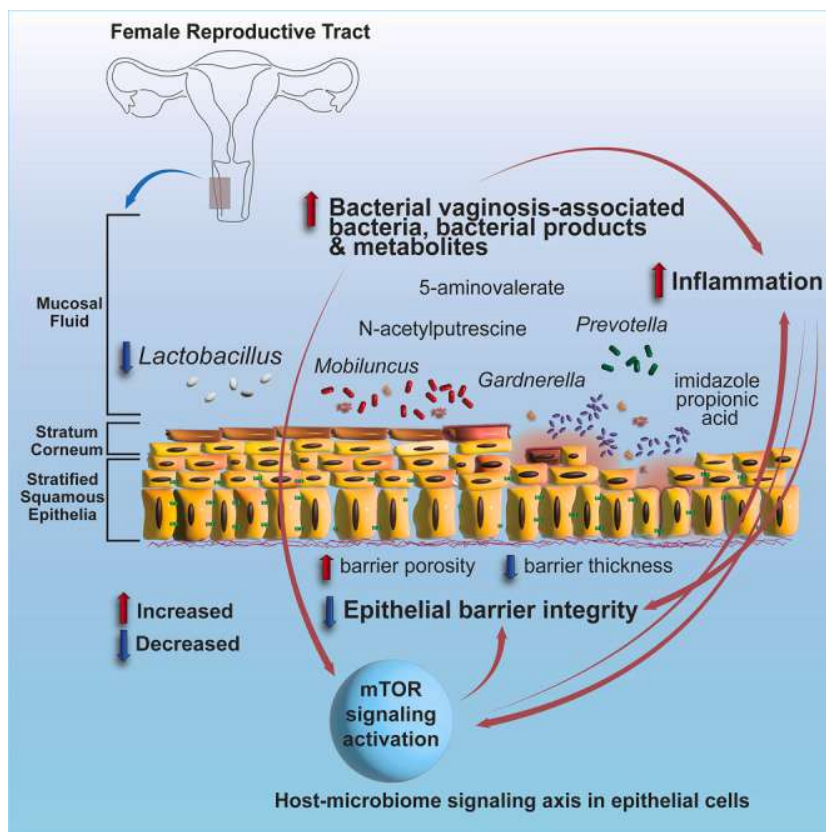


Figura 10. Rappresentazione schematica dell'asse microbiota-ospite nella vaginosi batterica, con coinvolgimento dei metaboliti microbici, della barriera epiteliale e della via mTOR (Berard, et al., 2023)

La Figura 11 schematizza questo modello biologico: la perdita della dominanza lattobacillare e l'espansione delle specie anaerobiche associate alla VB, tra cui *Gardnerella*, *Mobiluncus* e *Prevotella*, si associano alla presenza di metaboliti microbici come 5-aminovaleerato, N-acetilputrescina e imidazolo propionato. Questi segnali vengono messi in relazione con un aumento dell'infiammazione, un incremento della permeabilità della barriera, una riduzione del suo spessore funzionale e, nel complesso, una perdita di integrità epiteliale, in parallelo con l'attivazione della via mTOR nelle cellule epiteliali vaginali. In altre parole, la figura mostra visivamente l'ipotesi centrale dello studio: nella VB, i batteri disbiotici e i loro metaboliti possono contribuire in modo diretto alla disfunzione epiteliale e all'attivazione di segnali intracellulari dell'ospite che favoriscono il mantenimento di un microambiente sfavorevole. In generale, questi risultati non definiscono ancora una strategia terapeutica già applicabile, ma individuano nella via mTOR un possibile bersaglio molecolare dell'interazione microbiota-ospite nella vaginosi batterica (Berard, et al., 2023).

Per concludere, i principali target immunologici futuri nella vaginosi batterica sembrano oggi concentrarsi su tre fronti: protezione dell'integrità della barriera epiteliale, modulazione delle vie intracellulari e impiego di molecole in grado di ridurre l'infiammazione mucosale. Nessuno di questi approcci ha ancora raggiunto una validazione clinica specifica nella VB, e le evidenze disponibili restano in larga misura precliniche. Tuttavia, il loro interesse consiste nell'aver dimostrato che il trattamento della vaginosi batterica, in futuro, potrebbe non limitarsi alla riduzione dei batteri associati alla disbiosi, ma ampliarsi alla modulazione delle alterazioni funzionali del microambiente vaginale che ne favoriscono persistenza e recidiva.

## CONCLUSIONI

La vaginosi batterica rappresenta una condizione disbiotica complessa, nella quale l'alterazione della composizione del microbiota vaginale si accompagna a modificazioni del microambiente locale, che coinvolgono la barriera mucosale, la risposta immunitaria dell'ospite e i meccanismi di persistenza batterica. Le evidenze analizzate in questo lavoro mostrano come tale condizione non possa essere interpretata esclusivamente come una semplice infezione sostenuta da microrganismi anaerobi, ma debba piuttosto essere considerata come il risultato di un'interazione dinamica tra comunità microbiche e fattori dell'ospite.

L'analisi delle strategie terapeutiche attualmente disponibili conferma che la terapia antibiotica rappresenta il trattamento di riferimento per il controllo dell'episodio acuto. Tuttavia, l'elevata frequenza di recidive, la persistenza del biofilm e la difficoltà di ristabilire a lungo termine una dominanza lattobacillare, sono la prova di un approccio terapeutico basato unicamente sulla riduzione della carica batterica. La remissione clinica, quindi, non coincide necessariamente con il ripristino di un microambiente vaginale fisiologicamente stabile.

I dati esaminati indicano che i probiotici possono rappresentare un utile strumento complementare, soprattutto nella prevenzione delle recidive e nel recupero dell'eubiosi dopo terapia antibiotica. Tuttavia, il loro ruolo clinico non può ancora essere considerato univocamente definito, a causa dell'eterogeneità degli studi disponibili in termini di ceppi utilizzati, formulazioni, vie di somministrazione, durata del trattamento e outcome valutati.

Negli ultimi anni però, c'è stato un particolare interesse nella ricerca, verso strategie terapeutiche che mirano a modulare il microambiente vaginale nel suo complesso. In questa prospettiva si inseriscono sia gli approcci rivolti direttamente al microbiota, come il *Vaginal Microbiota Transplantation*, sia le strategie orientate ai target dell'ospite, con particolare attenzione alla protezione della barriera epiteliale e ai pathway intracellulari coinvolti nella risposta alla disbiosi. Le evidenze finora disponibili suggeriscono che il futuro della gestione della vaginosi batterica potrebbe non limitarsi alla sola soppressione dei batteri associati alla condizione, ma orientarsi verso interventi capaci di ristabilire un equilibrio funzionale più stabile tra microbiota, epitelio e immunità mucosale.

Allo stesso tempo, è necessario sottolineare che molte delle prospettive più innovative descritte in letteratura si trovano ancora in una fase preliminare di sviluppo. Nel caso del VMT, le evidenze cliniche disponibili restano limitate da campioni esigui, eterogeneità metodologica e

assenza di protocolli standardizzati. Analogamente, per i target dell'ospite, i dati derivano prevalentemente da studi preclinici o da modelli sperimentali, e non consentono ancora di definire applicazioni terapeutiche consolidate nella pratica clinica.

In conclusione, le evidenze analizzate in questo elaborato indicano che la gestione della vaginosi batterica sta progressivamente evolvendo verso un modello di modulazione farmacologica e immunitaria del microambiente vaginale. Per questo motivo, una migliore comprensione delle interazioni tra microbiota e ospite potrà contribuire allo sviluppo di strategie terapeutiche più mirate e potenzialmente più efficaci nel ridurre la persistenza della disbiosi e la tendenza alla recidiva.

## BIBLIOGRAFIA

- Abbe C, Mitchell CM. Bacterial vaginosis: a review of approaches to treatment and prevention. *Front Reprod Health*. 2023;5:1100029.
- Adapen C, Réot L, Menu E. Role of the human vaginal microbiota in the regulation of inflammation and sexually transmitted infection acquisition: Contribution of the non-human primate model to a better understanding?. *Front Reprod Health*. 2022;4:992176.
- Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:181.
- Anahtar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, Kwon DS. Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *Cell Host Microbe*. 2018;23(2):159-168.
- Armstrong E, Hemmerling A, Miller S, et al. Sustained effect of LACTIN-V (*Lactobacillus crispatus* CTV-05) on genital immunology following standard bacterial vaginosis treatment: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Microbe*. 2022;3(6):e435-e442.
- Azadpour Motlagh A MS Student, Dolatian M PhD, Mojab F PhD, et al. The Effect of Prangos Ferulacea Vaginal Cream on Accelerating the Recovery of Bacterial Vaginosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2018;6(2):100-110.
- Berard AR, Brubaker DK, Birse K, et al. Vaginal epithelial dysfunction is mediated by the microbiome, metabolome, and mTOR signaling. *Cell Rep*. 2023;42(5):112474.
- Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis*. 2006;193(11):1478-1486.
- Brusselmans J, De Sutter A, Devleeschauwer B, Verstraelen H, Cools P. Scoping review of the association between bacterial vaginosis and emotional, sexual and social health. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):168.
- Cheu RK, Mohammadi A, Schifanella L, et al. Altered Innate Immunity and Damaged Epithelial Integrity in Vaginal Microbial Dysbiosis. *Front Reprod Health*. 2022;4:876729.
- Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL, et al. Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1906-1915.

De Gregorio PR, Parolin C, Abruzzo A, et al. Biosurfactant from vaginal *Lactobacillus crispatus* BC1 as a promising agent to interfere with *Candida* adhesion. *Microb Cell Fact*. 2020;19(1):133.

Taylor BD, Darville T, Haggerty CL. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease?. *Sex Transm Dis*. 2013;40(2):117-122.

Gaspar C, Rolo J, Cerca N, Palmeira-de-Oliveira R, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A. Dequalinium Chloride Effectively Disrupts Bacterial Vaginosis (BV) *Gardnerella* spp. Biofilms. *Pathogens*. 2021;10(3):261.

Gerede A, Nikolettos K, Vavoulidis E, et al. Vaginal Microbiome and Pregnancy Complications: A Review. *J Clin Med*. 2024;13(13):3875.

Gilbert NM, Ramirez Hernandez LA, Berman D, Morrill S, Gagneux P, Lewis AL. Social, microbial, and immune factors linking bacterial vaginosis and infectious diseases. *J Clin Invest*. 2025;135(11):e184322.

Hussain FA, Bergerat A, Kelly J, et al. Donation strain engraftment demonstrates feasibility of vaginal microbiota transplantation to prevent recurrent bacterial vaginosis. Preprint. medRxiv. 2025;2025.08.27.25334544.

Hymes SR, Randis TM, Sun TY, Ratner AJ. DNase inhibits *Gardnerella vaginalis* biofilms in vitro and in vivo. *J Infect Dis*. 2013;207(10):1491-1497.

Kamali M, Sarhadynejad Z, Tajadini H, et al. Evaluation of the Efficacy of Medicinal Plants in Treating Bacterial Vaginosis: A Comprehensive Systematic Review of Interventional Studies. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2024;29(6):649-659.

Lacroix G, Gouyer V, Gottrand F, Desseyn JL. The Cervicovaginal Mucus Barrier. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8266.

Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med*. 2019;25(10):1500-1504

Liu P, Lu Y, Li R, Chen X. Use of probiotic lactobacilli in the treatment of vaginal infections: In vitro and in vivo investigations. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1153894.

Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis*. 2010;50 Suppl 1:S16-S23.

Luo H, Zhou C, Zhou L, He Y, Xie RH. The effectiveness of vaginal microbiota transplantation for vaginal dysbiosis and bacterial vaginosis: a scoping review. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;310(2):643-653.

Marrazzo JM, Koutsky LA, Eschenbach DA, Agnew K, Stine K, Hillier SL. Characterization of vaginal flora and bacterial vaginosis in women who have sex with women. *J Infect Dis.* 2002;185(9):1307-1313.

Masoudi M, Rafieian Kopaei M, Miraj S. A comparison of the efficacy of metronidazole vaginal gel and Myrtus (*Myrtus communis*) extract combination and metronidazole vaginal gel alone in the treatment of recurrent bacterial vaginosis. *Avicenna J Phytomed.* 2017;7(2):129-136.

Mendling W, Weissenbacher ER, Gerber S, Prasauskas V, Grob P. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(3):469-484.

Mohanty T, Doke PP, Khuroo SR. Effect of bacterial vaginosis on preterm birth: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;308(4):1247-1255.

Arijit Sankar Mondal, Ritu Sharma, Nitin Trivedi. Bacterial vaginosis: A state of microbial dysbiosis. *Medicine in Microecology*, Volume 16, 2023, 100082, ISSN 2590-0978.

Muzny CA, Cerca N, Elnaggar JH, Taylor CM, Sobel JD, Van Der Pol B. State of the Art for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2023;61(8):e0083722.

Muzny CA, Sobel JD. The Role of Antimicrobial Resistance in Refractory and Recurrent Bacterial Vaginosis and Current Recommendations for Treatment. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(4):500.

Pazhohideh Z, Mohammadi S, Bahrami N, Mojab F, Abedi P, Maraghi E. The effect of *Calendula officinalis* versus metronidazole on bacterial vaginosis in women: A double-blind randomized controlled trial. *J Adv Pharm Technol Res.* 2018;9(1):15-19.

Peebles K, Velloza J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis.* 2019;46(5):304-311.

Pendharkar S, Skafté-Holm A, Simsek G, Haahr T. Lactobacilli and Their Probiotic Effects in the Vagina of Reproductive Age Women. *Microorganisms.* 2023;11(3):636.

Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol.* 2015;6:81.

Plummer EL, Bradshaw CS, Doyle M, et al. Lactic acid-containing products for bacterial vaginosis and their impact on the vaginal microbiota: A systematic review. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246953.

Qi F, Fan S, Fang C, et al. Orally administrated Lactobacillus gasseri TM13 and Lactobacillus crispatus LG55 can restore the vaginal health of patients recovering from bacterial vaginosis. *Front Immunol.* 2023;14:1125239.

Raba G, Durkech A, Malík T, et al. Efficacy of Dequalinium Chloride vs Metronidazole for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(5):e248661.

Reichman O, Akins R, Sobel JD. Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis.* 2009;36(11):732-734.

Rezazadeh MB, Zanganeh M, Jarahi L, Fatehi Z. Comparative efficacy of oral and vaginal probiotics in reducing the recurrence of bacterial vaginosis: a double-blind clinical trial. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):575.

Ross JDC, Brittain C, Anstey Watkins J, et al. Intravaginal lactic acid gel versus oral metronidazole for treating women with recurrent bacterial vaginosis: the VITA randomised controlled trial. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):241.

Schwecht I, Nazli A, Gill B, Kaushic C. Lactic acid enhances vaginal epithelial barrier integrity and ameliorates inflammatory effects of dysbiotic short chain fatty acids and HIV-1. *Sci Rep.* 2023;13(1):20065.

Simbar M, Azarbad Z, Mojab F, Majd HA. A comparative study of the therapeutic effects of the Zataria multiflora vaginal cream and metronidazole vaginal gel on bacterial vaginosis. *Phytomedicine.* 2008;15(12):1025-1031.

van de Wijgert JHHM, Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res Microbiol.* 2017;168(9-10):859-864.

Vodstrcil LA, Plummer EL, Fairley CK, et al. Male-Partner Treatment to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med.* 2025;392(10):947-957.

Vodstrcil LA, Walker SM, Hocking JS, et al. Incident bacterial vaginosis (BV) in women who have sex with women is associated with behaviors that suggest sexual transmission of BV. *Clin Infect Dis*. 2015;60(7):1042-1053.

Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187

Wrønding T, Vomstein K, Bosma EF, et al. Antibiotic-free vaginal microbiota transplant with donor engraftment, dysbiosis resolution and live birth after recurrent pregnancy loss: a proof of concept case study. *EClinicalMedicine*. 2023;61:102070.

Zhang R, Liu Z, Zhang Y, et al. Probiotics reduce the recurrence of asymptomatic bacterial vaginosis in Chinese women. *Sci Rep*. 2025;15(1):9689.

## RINGRAZIAMENTI

Questo percorso universitario non è stato semplice. Al contrario, è stato un cammino lungo, intenso, spesso faticoso, costellato di ostacoli, cambiamenti, momenti di smarrimento, sconfitte e cadute. Ci sono stati giorni in cui tutto sembrava più pesante, in cui la meta appariva lontana e irraggiungibile, e in cui andare avanti richiedeva una forza che nemmeno sapevo di possedere. Eppure, eccomi qui. Oggi è un giorno speciale. Oggi raccolgo i frutti di ciò che ho seminato con impegno, sacrificio, lacrime, coraggio e speranza in questi cinque lunghi anni.

Oggi non si conclude soltanto un percorso di studi: si chiude un grande capitolo e, allo stesso tempo, si apre un portone ancora più grande, quello della vita vera, fatta di nuove sfide, nuove responsabilità e nuovi inizi. Porto con me tutto ciò che questo cammino mi ha insegnato, non solo sui libri, ma soprattutto su me stessa, sulla forza interiore, sulla resilienza e sul valore immenso delle persone che ci accompagnano lungo la strada.

Come dedica iniziale di questa tesi ho scelto una celebre frase di Seneca: “Non scholae, sed vitae discimus”, ovvero “Non impariamo per la scuola, ma per la vita”. È una frase che sento profondamente mia, perché in questi anni ho compreso che il vero insegnamento non si trova soltanto nelle aule universitarie o nelle pagine dei libri, ma nelle esperienze vissute, nelle difficoltà affrontate, nei legami costruiti, nelle emozioni condivise. Nonostante la mia giovane età, la vita mi ha dato la possibilità di vivere tante esperienze, e ognuna di esse mi ha insegnato quanto i rapporti umani siano il dono più prezioso che l’universo potesse offrirci. Per questo sento il bisogno, oggi più che mai, di fermarmi e dire grazie a tutte quelle anime meravigliose che, da quando sono entrate nella mia vita, hanno condiviso con me un pezzo di cammino.

La prima persona che desidero ringraziare è **Elisa**, la mia anima sorella. Ci sono legami che le parole non riescono a contenere, e il nostro è uno di quelli. Un semplice grazie non basta per racchiudere tutti questi anni trascorsi accanto, tutte le risate condivise, i momenti belli e quelli più difficili che hai saputo alleggerire con la tua presenza. Sei una di quelle persone rare che arrivano nella vita e la rendono immediatamente più luminosa. Sono profondamente grata all’universo per averti incontrata.

A **Marika**, la mia amica magica. Se esistesse un modo per descrivere la bellezza della tua anima, forse non basterebbero tutte le parole del mondo. Sei solare, generosa, materna, ribelle, profonda. Hai un modo unico di stare accanto alle persone, di capirle, di sostenerle, di farle sentire viste davvero. Non credo di aver mai trovato con nessun altro un’alchimia forte come quella che sento con te. Grazie per la forza che mi hai donato, per gli incoraggiamenti, per

l'affetto sincero con cui mi hai accompagnata. E nel cuore custodisco già la domanda più bella: quando ripartiamo insieme per il villaggio?

A **Marta**, compagna di avventure e presenza preziosa. Grazie per il sostegno reciproco che ci siamo sempre date, per esserci state l'una per l'altra anche nei momenti più bui, per quella crescita silenziosa ma profonda che abbiamo condiviso lungo il nostro percorso. Ti ringrazio soprattutto per la tua capacità di ascoltare davvero, con delicatezza e attenzione, qualità rara e bellissima che dona conforto a chiunque abbia la fortuna di incontrarti.

Ad **Assia**, compagna di questo percorso accademico e amica sincera. Grazie per essermi stata accanto in un cammino fatto di studio, fatica, soddisfazioni, momenti belli e momenti più pesanti. Abbiamo condiviso non solo l'università, ma anche tanti attimi quotidiani che hanno reso questo percorso più umano e più leggero, a tutte quelle conversazioni sulla vita, sulle avventure, sui sogni e su tutto ciò che andava oltre i libri. In un contesto in cui spesso ho percepito molta freddezza, tu sei stata l'unica persona con cui sono riuscita a costruire un rapporto vero, sincero, fatto di umanità autentica. E questo, per me, ha avuto un valore immenso. Se non ci fossi stata tu, credo davvero che avrei mollato l'università molto tempo fa. Per questo ti ringrazio con tutto il mio cuore.

Ad **Andrea e Marianna**, grazie per essere una coppia di amici veri. In un mondo in cui i legami autentici sono sempre più rari, voi rappresentate la sincerità, la presenza e la bellezza dell'amicizia nella sua purezza.

A **Gregorio**, compagno di vita. Per te un grazie non sarà mai abbastanza, perché ci sono persone che non si limitano a starti accanto, ma scelgono ogni giorno di condividere il cammino, con amore, pazienza e presenza. Abbiamo davanti ancora tanto tempo, una vita intera di giorni da vivere, e desidero che ognuno di essi possa essere per me un'occasione per dimostrarti la mia gratitudine, la mia riconoscenza e l'importanza che hai nella mia vita.

Un enorme grazie va anche a **Pharmagram**, che mi ha accompagnata per quasi tutti questi anni e ha rappresentato una parte importante del mio percorso. Grazie a Michele, Leonardo, Riccardo, Zaharaa e a tutta la community, che continua a crescere sempre di più. Grazie per la fiducia che mi avete dato, per la passione condivisa e per l'amicizia che nel tempo ci ha uniti. Aver fatto parte di questa realtà ha arricchito profondamente la mia persona.

Alla mia **mamma**, il ringraziamento più grande e più commosso. Ti devo tutto. Ti devo la forza che ho trovato nei momenti in cui pensavo di non averne più. Grazie per ogni lacrima che hai asciugato quando un esame non andava come speravo, per ogni volta in cui hai raccolto i miei pezzi e mi hai aiutata a rimetterli insieme. Grazie per avermi detto, con amore e fermezza: "Non

mollare, ti ricordi cosa ti ha insegnato il pattinaggio? Cadi, ma poi ti rialzi sempre”. E grazie anche per quelle parole così vere, così tue, che porterò sempre dentro di me: “Piangi se devi piangere, così ti sfoghi, ma poi si ricomincia, perché la vita è fatta così”. Sei stata rifugio, forza, cura, amore. Sei stata casa.

Al mio **papà**, il mio unico vero eroe. Tra le tante cose che mi hai insegnato, quella più preziosa è il valore dell’esserci per gli altri. Con il tuo esempio mi hai trasmesso il senso dell’aiuto, della cura. Credo che una parte importante della mia scelta di intraprendere questo percorso universitario nasca proprio da lì: dall’aver visto in te, fin da sempre, cosa significhi donarsi agli altri con coraggio, responsabilità e umanità.

Se oggi sento così forte dentro di me questa vocazione alla cura, lo devo anche a te, al modello che sei stato e continui a essere nella mia vita. Mi hai insegnato ad affrontare ogni sfida con lucidità, determinazione e senza paura, ma soprattutto mi hai fatto capire quanto sia importante mettere ciò che siamo al servizio degli altri. Per tutto questo, e per tutto l’amore silenzioso con cui mi hai sempre sostenuta, provo per te un’infinita gratitudine.

A voi, mamma e papà, devo ogni cosa. Devo il sostegno, i sacrifici, i valori che mi avete insegnato, l’amore con cui mi avete cresciuta. Ma soprattutto, devo a voi la vita. Siete le persone più care che io abbia, il mio punto di partenza e il mio punto di ritorno.

Non posso negare che le volte in cui ho pensato “adesso mollo” sono state tante. Ci sono stati momenti in cui la stanchezza, la delusione e la paura sembravano avere il sopravvento. Ma in quei momenti c’era sempre una persona che mi veniva in mente: il mio **nonno Daniele**. A lui va un ringraziamento speciale, profondo, che nasce dal cuore. Grazie per tutte le volte in cui, anche solo con il pensiero, mi hai trasmesso forza e caparbietà. Grazie perché dentro di me c’era un desiderio fortissimo: che tu potessi vedere questo traguardo. Conosco la tua grande emotività e so che, in questo momento, starai piangendo a dirotto. Ma dal profondo del mio cuore voglio dirti che ti sarò riconoscente per tutta la vita, perché questo percorso, in fondo, lo hai vissuto insieme a me.

Grazie a tutta la mia famiglia, per l’affetto, la vicinanza, il sostegno e l’amore ricevuto in tutte le forme possibili.

Grazie a tutte le anime che hanno fatto parte del mio cammino, anche solo per un istante. A chi è rimasto, a chi è passato, a chi ha lasciato un segno lieve o profondo. Nel bene e nel male, ognuno ha contribuito a rendermi la persona che sono oggi.

E infine, ma non per importanza, grazie soprattutto a me.

Grazie per non aver mollato, anche quando sarebbe stato più facile farlo.

Grazie per aver resistito anche nei giorni in cui tutto sembrava vacillare.

Grazie per aver portato avanti questo percorso con coraggio, affrontando non solo lo studio e il peso di questi anni universitari, ma anche il lavoro, con tutti i sacrifici, la fatica e la responsabilità che ha comportato.

Grazie per la determinazione, per la pazienza, per la forza ritrovata dopo ogni caduta.