



Opinia Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **dotycząca stosowania preparatów *inVag*[®], *prOVag*[®] i *prOVag żel*[®] w ginekologii i położnictwie**

Statement of the Polish Gynecological Society Expert Panel on the usage of *inVag*[®], *prOVag*[®] and *prOVag gel*[®] in obstetrics and gynecology

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

Prof. Romuald Dębski (Warszawa)

Prof. Piotr B. Heczko (Kraków)

Prof. Artur Jakimiuk (Warszawa)

Prof. Jan Kotarski (Lublin)

Prof. Tomasz Paszkowski (Lublin)

Prof. Ryszard Poręba (Tychy)

na posiedzeniu dnia 30.09.2011 dokonał szczegółowego przeglądu literatury przedmiotu oraz dokumentacji produktowych dostarczonych przez Instytut Biotechnologii Surowic i Szczepionek BIOMED S.A.

Probiotyki są preparatami zawierającymi żywe drobnoustroje stosowanymi w celu poprawienia równowagi mikrobiologicznej organizmu. Koncepcja probiozy pochodzi z początku XX wieku. Celem probiozy jest zwiększanie populacji drobnoustrojów korzystnych dla gospodarza, które wtórnie mają za zadanie hamować rozwój niekorzystnych drobnoustrojów patogennych. Poantybiotykowe zaburzenia biocenozy spowodowały renesans zainteresowania probiozą. Ostatnie lata przyniosły znaczny postęp wiedzy na temat mechanizmów działania oraz przydatności klinicznej probiotyków w ginekologii i położnictwie.

Pierwsze doniesienia na temat ekosystemu pochwy pochodzą z 1892 roku, kiedy to Döderlein opisał pałeczki kwasu mlekowego (*Lactobacillus*) jako mikroflorę prawidłowej wydzieliny pochwowej. *Lactobacillus spp.* stanowią w 96% prawidłową mikroflorę pochwy. Wśród rodzaju *Lactobacillus* wyróżnia się ponad 50 gatunków.

Bakterie z rodzaju *Lactobacillus* wytwarzają kwas mlekowy, który powoduje kwaśność wydzieliny pochwowej (pH 3,6-4,5) i ogranicza nadmierny wzrost innych bakterii. Bakterie te produkują także inne substancje warunkujące utrzymanie prawidłowego ekosystemu pochwy, tj. inhibitory proteaz, bakteriocyny (laktocydynę, acidolinę, laktobinę), nadtlenek wodoru oraz działają immunomodulująco.

Liczne doniesienia w literaturze przedmiotu pozwalają sądzić, że probiotyki odgrywają istotną rolę w zapobieganiu infekcjom w obrębie układu moczowo-płciowego. Badania kliniczne sugerują, że stosowanie probiotyków zarówno doustnie jak i dopochwowo może być skuteczne w profilaktyce i wspomaganiu leczenia asymptomatycznej oraz objawowej *Bacterial Vaginosis (BV)*. Dostępne badania sugerują także, że stosowanie szczepów *Lactobacillus* doustnie oraz dopochwowo może zmniejszać ryzyko nawracających zakażeń grzybiczych. Wykazano również korzystny wpływ dopochwowej i doustnej terapii probiotykami na zmniejszenie częstości zakażeń układu moczowego.

Opinia Zespołu Ekspertów PTG dotycząca stosowania preparatów *inVag*[®], *prOVag*[®] i *prOVag żel*[®] w ginekologii i położnictwie.

W świetle obecnego stanu wiedzy, przy wyborze probiotyku ginekologicznego należy kierować się następującymi kryteriami:

- udowodniona kolonizacja pochwy i układu pokarmowego (dotyczy probiotyku doustnego),
- efekty potwierdzone badaniami obejmującymi istotne klinicznie punkty końcowe,
- działanie antagonistyczne wobec bakterii patogennych,
- silna adherencja do nabłonka pochwy,
- potwierdzona redukcja adhezji patogenów do nabłonka pochwy i jelit (dotyczy probiotyków doustnych),
- dokładna identyfikacja szczepów,
- oporność na antybiotyki swoistą dla danego gatunku,
- oporność na działanie soku żołądkowego i soli żółci (dotyczy probiotyków doustnych),
- zastosowanie w preparacie co najmniej 2 szczepów stwierdzanych w fizjologicznym ekosystemie pochwy w populacji, w której ma być zastosowany.

W odniesieniu do ostatniego z w/w kryteriów istotne znaczenie ma fakt, iż w mikroflorze pochwy Polek wykazano przewagę takich gatunków *Lactobacillus* jak: *L. acidophilus* (35%), w tym *L. gasseri*, *L. fermentum* (30%) oraz *L. plantarum* (30%). Natomiast pozostałe gatunki takie jak jest *L. delbrueckii* i *L. rhamnosus* stanowią tylko 5% całej biocenozy pochwy w populacji polskiej. W populacji Polek stwierdzono ponadto małe ilości pączek *L. casei*.

O ile za celowością stosowania profilaktycznego probiotyków w ginekologii i położnictwie przemawiają wyniki licznych badań, skuteczność leczenia zakażeń pochwy wyłącznie probiotykami pozostaje kontrowersyjna i oczekuje na potwierdzenie w badaniach o wysokim poziomie wiarygodności dowodu.

Produkty *inVag*[®], *prOVag*[®] oraz *prOVag żel*[®] stanowią unikalny na naszym rynku zestaw profilaktyczny/terapeutyczny oferujący 3 produkty do odbudowy, utrzymania i ochrony fizjologicznej flory pochwy, o różnej formie i drodze podania. Skład tych produktów oparty jest o objęte patentem 3 szczepy probiotyczne (*Lactobacillus fermentum* 57A, *Lactobacillus plantarum* 57B, *Lactobacillus gasseri* 57C) wyizolowane od zdrowych kobiet z polskiej populacji i dokładnie przebadane mikrobiologicznie.

Udowodniono następujące właściwości tych szczepów:

- antagonizm do patogenów najczęściej wywołujących infekcje układu moczowo-płciowego,
- hamowanie adhezji patogenów do nabłonka pochwy,
- adherencję szczepów do nabłonka pochwy i układu pokarmowego,
- kolonizację pochwy i układu pokarmowego,
- produkcję nadtlenu wodoru,
- koagregację szczepów.

Preparat *inVag*[®]

Substancją czynną leku *inVag*[®] są żywe bakterie kwasu mlekowego *Lactobacillus fermentum* 57A, *Lactobacillus plantarum* 57B, *Lactobacillus gasseri* 57C liofilizowane na nośniku mleczno-sacharozowym. Jedna kapsułka zawiera nie mniej niż 10⁹ CFU bakterii. Działanie produktu *inVag*[®] polega na wspomaganie utrzymania równowagi mikrobiologicznej w obrębie układu moczowo-płciowego i na zapobieganiu rozwojowi zakażeń. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że zastosowane w produkcie *inVag*[®] szczepy działają antagonistycznie wobec patogenów wywołujących zakażenia układu moczowo-płciowego, takich jak: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Streptococcus agalactiae*, *Candida albicans*, *Escherichia coli* (szczep uropatogeny). Szczepy wchodzące w skład produktu *inVag*[®] działają antagonistycznie w stosunku do wyżej wymienionych patogenów poprzez:

- produkcję kwasów (mlekowego, octowego) i tym samym obniżanie pH wydzieliny pochwy, co stwarza niekorzystne środowisko dla wzrostu patogenów,
- produkcję nadtlenu wodoru mającego właściwości bójcze wobec patogenów najczęściej wywołujących zakażenia układu moczowo-płciowego,
- przyleganie (adherencję) do nabłonka pochwy, a przez to zapobieganie przyleganiu patogenów,
- konkurowanie z patogenami o składniki odżywcze.

Zaletą probiotyku podanego dopochwowo jest szybkie miejscowe działanie. Na niewielką powierzchnię nabłonka pochwy jednorazowo podawana jest duża liczba silnie adherujących bakterii probiotycznych. W związku z tym, zastosowanie produktu *inVag*[®] należy szczególnie rozważyć wtedy kiedy pożądana jest szybka odbudowa prawidłowej mikroflory pochwy. Przydatność tego produktu wydaje się największa w następujących sytuacjach klinicznych:

- u kobiet z jatrogennymi zaburzeniami ekosystemu pochwy np. po antybiotykoterapii, chemio- lub radioterapii,
- po leczeniu dopochwowymi lekami przeciwbakteryjnymi, przeciwgrzybiczymi i przeciwwrzęsistkowymi i przeciwgrzybiczymi,
- pomenopauzalna atrofia urogenitalna (wspomagająco podczas lokalnej lub systemowej HTZ),
- wspomagająco w leczeniu stanów zapalnych pochwy.

Skuteczność i profil bezpieczeństwa preparatu *inVag*[®] były przedmiotem randomizowanego i kontrolowanego za pomocą placebo badania przeprowadzonego przez producenta leku metodą podwójnie ślepej próby (PB-DM/SBR-L3-01/05). Podsumowując wyniki tego badania, można stwierdzić, że osiągnięto pierwotny zakładany cel analizy, którym była kolonizacja pochwy przez co najmniej jeden ze szczepów bakteryjnych zawartych w preparacie *inVag*[®] oraz potwierdzono bezpieczeństwo jego stosowania. Ponadto u pacjentek stosujących *inVag*[®] stwierdzono znamienne obniżenie pH pochwy oraz znamienne spadki wartości skali Nugenta.

Opinia Zespołu Ekspertów PTG dotycząca stosowania preparatów *inVag*[®], *prOVag*[®] i *prOVag żel*[®] w ginekologii i położnictwie.

Preparat *prOVag*[®]

Jest to preparat doustny zawierający żywe, liofilizowane bakterie kwasu mlekowego szczepów *Lactobacillus gasseri* 57C (w ilości 50% wszystkich pateczek), *Lactobacillus fermentum* 57A (około 25%) oraz *Lactobacillus plantarum* 57B (również około 25%). Jedna kapsułka zawiera 1 miliard bakterii w podanych powyżej proporcjach.

Zaletą preparatu *prOVag*[®] jest kolonizacja odbytu i pochwy czyli podwójna osłona, która obejmuje zarówno układ pokarmowy (ważne zwłaszcza przy doustnej antybiotykoterapii i nawracających zakażeniach) jak i pochwę. Takie rozwiązanie zapewnia długotrwałe działanie i blokadę migracji patogenów z odbytu (szczególnie *Candida spp.*), co istotne jest zwłaszcza w zapobieganiu nawrotom infekcji. Kolejne zalety doustnej formy podania to większy komfort stosowania i możliwość zastosowania terapii w trakcie miesiączki.

Zastosowanie probiotyku doustnego *prOVag*[®] wydaje się godne rozważenia w następujących sytuacjach klinicznych:

- w trakcie i po kuracjach antybiotykowych,
- w trakcie i po leczeniu miejscowym zakażeń pochwy,
- przy wtórnych i nawracających zakażeniach bakteryjnych i grzybiczych układu moczowo-płciowego,
- po porożu,
- w okresie około i pomenopauzalnym,
- przed i po zabiegach chirurgicznych w obrębie układu moczowo-płciowego,
- u kobiet często korzystających z basenów, sauny, jacuzzi itp. oraz często podróżujących.

Skuteczność preparatu *prOVag*[®] została oceniona w badaniu otwartym bez kontroli *placebo*, randomizacji i zaślepienia. W obserwacji 60-dniowej stwierdzono, iż stosowanie tego produktu istotnie wpływa najpierw na podwyższenie liczby bakterii z rodzaju *Lactobacillus* w odbycie, a potem w pochwie, czemu towarzyszy korzystna zmiana w odczynie pochwy i wartościach skali Nugenta. Pomimo krwawienia miesięczkowego utrzymują się nadal wysokie liczby bakterii *Lactobacillus* w odbycie, które są rezerwuarem do kolonizacji pochwy. Preparat *prOVag*[®] okazał się w tym badaniu dobrze tolerowany i chętnie stosowany. Przyjmowanie preparatu raz dziennie w postaci doustnej oceniane było przez pacjentki jako mniej uciążliwe niż postać dopochwowa.

Preparat *prOVag*[®] jest istotnym uzupełnieniem terapii doustnymi i dopochwowymi preparatami stosowanymi w profilaktyce i leczeniu zakażeń układu moczowo-płciowego. Jego skuteczność, szczególnie w czasie ciąży i laktacji, wymaga potwierdzenia badaniami o najwyższym poziomie dowodowości z klinicznymi punktami końcowymi.

Zarówno *prOVag*[®] jak i *inVag*[®] spełniają kryteria stawiane obecnie preparatom probiotycznym a szczepy bakteryjne wchodzące w ich skład odpowiadają naturalnej mikroflorze pochwy w populacji kobiet polskich.

Preparat *prOVag żel*[®]

Produkt ten jest żelem do ochrony i pielęgnacji okolic intymnych, który utrzymując odpowiednią kwasowość chroni równowagę mikrobiologiczną tych okolic oraz działa antybakteryjnie. *prOVag żel*[®] polecany jest kobietom w sytuacjach szczególnej podatności na podrażnienia i zaburzenia równowagi mikrobiologicznej okolic intymnych.

Preparat *prOVag żel*[®] zawiera aktywną substancję czynną w postaci supernatantu hodowli szczepu *Lactobacillus plantarum* 57B, w skład którego wchodzi metabolity bakterii (między innymi bakteriocyny, kwasy organiczne, kwas mlekowy) w stężeniu 65%. Zaletą tego produktu jest natychmiastowe działanie ograniczające wzrost patogenów a także łagodzenie podrażnień i nawilżanie.

Zalecanie produktu *prOVag żel*[®] można rozważyć w następujących sytuacjach:

- jako dopełnienie leczenia stanów zapalnych pochwy,
- w charakterze doraźnej profilaktyki (np. podczas podróży, korzystania z sauny, basenu czy jacuzzi, po miesiączce, po depilacji okolic intymnych, po porożu, podczas kuracji antybiotykowej, w stanach obniżonej odporności organizmu, w okresie pomenopauzalnym),
- kiedy istnieje potrzeba łagodzenia dyskomfortu i objawów podrażnień zewnętrznych narządów płciowych,
- kiedy potrzebne jest nawilżanie okolic intymnych.

W przeprowadzonych przez producenta badaniach zaobserwowano, że w warunkach doświadczalnych *prOVag żel*[®] hamuje wzrost tlenowych drobnoustrojów izolowanych ze skóry pachwin i sromu. Pod wpływem działania tego produktu następowało całkowite zahamowanie wzrostu bakterii bezpośrednio pod krążkiem z naniesionym preparatem. Oznacza to, że preparat stosowany miejscowo na powierzchnię skóry będzie ją chronił przed infekcją i jednocześnie regulował rozwój oraz namnażanie naturalnej mikroflory saprofitycznej odpowiedzialnej za właściwą barierę ochronną skóry. Ponadto wykazano, że badany wyrób nie wykazuje własności drażniących lub uczulających (spełnia wymagania testu zgodności ze skórą – *Skin Compatibility Test*).

Ocena własności użytkowych wykazała iż 86% użytkowniczek tego produktu wystawia mu ocenę dobrą lub bardzo dobrą.

Produkty *inVag*[®], *prOVag*[®] oraz *prOVag żel*[®] mogą być stosowane oddzielnie lub łącznie, w celu uzyskania silniejszych i długotrwałych efektów profilaktyki/terapii. Łączne stosowanie 2 lub 3 spośród tych preparatów można rozważyć na przykład w następujących sytuacjach klinicznych:

- postępowanie okołoperacyjne przy zabiegach obejmujących pochwę/srom,
- nawracające infekcje pochwy/sromu (np. BV, grzybica),
- atrofia urogenitalna o znacznym nasileniu.

Opinia Zespołu Ekspertów PTG dotycząca stosowania preparatów *inVag*[®], *prOVag*[®] i *prOVag żel*[®] w ginekologii i położnictwie.

System profilaktyczno-terapeutyczny, na który składają się produkty **inVag**[®], **prOVag**[®] oraz **prOVag żel**[®] umożliwiają właściwy dobór preparatu do indywidualnego zapotrzebowania pacjentki a w razie potrzeby komplementarne i synergistyczne działanie 2 lub 3 spośród tych produktów.

Zespół Ekspertów PTG zwraca uwagę na potrzebę weryfikowania za pomocą randomizowanych badań klinicznych wyników wielu przeprowadzonych dotychczas analiz dotyczących skuteczności stosowania dopochwowych i doustnych probiotyków w ginekologii i położnictwie.

20. Reid G, Jass J, Sebulsky M, McCormick J. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev.* 2003, 16, 658-672.
21. Strus M, Kochan P, Chelmiński Z, [i wsp.]. Wpływ doustnego podawania trzech probiotycznych szczepów *Lactobacillus* na poprawę odczynu i składu mikroflory pochwy u kobiet w wieku reprodukcyjnym. *Gin Dypl.* 2008, 2, 53-59.
22. Strus M, Malinowska M. Zakres antagonistycznego działania bakterii z rodzaju *Lactobacillus* na czynniki etiologiczne waginazy bakteryjnej. *Med Dośw Mikrobiol.* 1999, 51, 47-57.
23. Strus M. Podstawy stosowania probiotyków dopochwowych w zakażeniach układu moczowo-płciowego. *Zakażenia.* 2005, 4, 40-43.
24. Strus M, Chmielarczyk A, Kochan P, [et al.]. Studies on the effects of probiotic *Lactobacillus* mixture given orally on vaginal and rectal colonization and on parameters of vaginal health in women with intermediate vaginal flora. *Clin Microbiol Infect.* Submitted.
25. Ya W, Reifer C, Miller E. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 2010, 203, 1-6.

Piśmiennictwo

1. Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, [et al.]. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind placebo controlled trial. *Microb Infect.* 2006, 8, 1450-1454.
2. Famularo G, Pieluigi M, Coccia R, [et al.]. Microecology, bacterial vaginosis and probiotics: perspectives for bacteriotherapy. *Med Hypotheses.* 2001, 56, 421-430.
3. Heczko P. Colonization of vaginal epithelium of women with intermediate vaginal flora by a mixture of three probiotic *Lactobacillus* strains administered intra-vaginally. *Probiotics, prebiotics & newfood.* Rome, 13-15 September 2009.
4. Hoesl C, Altwein J. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology. *Eur Urol.* 2005, 47, 288-296.
5. Hoyme U, Saling E. Efficient prematurity prevention is possible by pH self-measurement and immediate therapy of threatening ascending infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004, 115, 148-153.
6. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina, 1-4 October 2001, 1-34.
7. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1 2002; 1-11.
8. Colodner R, Salim R, Gabarin D, [et al.]. Probiotic yogurt for the prevention of bacterial vaginosis recurrence in pregnant women at risk for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 193, 195.
9. Nader-Macias M, Ruiz C, Ocaña S, Juárez Tomás M. Advances in the Knowledge and Clinical Applications of Lactic Acid Bacteria as Probiotics in the Urogenital Tract. *Curr Wom Health Rev.* 2008, 4, 240-257.
10. Nalewczyńska A, Cendrowska A, Kowalska J, Szyszka B. Zaburzenia biocenozy pochwy - postępowanie diagnostyczne oraz leczenie. *Gin Prakt.* 2009, 3, 33-36.
11. Nishijima K, Shukunami K, Kotsuji F. Probiotics affects vaginal flora in pregnant women, suggesting the possibility of preventing preterm labor. *J Clin Gastroenterol.* 2005, 39, 447-448.
12. Paszkowski T, Woźniakowska E. Zastosowanie probiotyków w ginekologii i położnictwie. *Wiadomości Probiotyczne.* 2006, 1, 17-21.
13. Peterek J. Ekosystem pochwy. *Med Wieku Rozwojowego.* 2002, VI, 3 Supp.1.
14. Reid G, Bauerman D, Heinemann C, Bruce A. Probiotic *Lactobacillus* dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001, 32, 37-41.
15. Reid G, Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003, 189, 1202-1208.
16. Reid G, Bruce A. Selection of *Lactobacillus* strains for urogenital probiotic applications. *J Infect Dis.* 2001, 183, 77-80.
17. Reid G, Bruce A, Fraser N, [et al.]. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001, 30, 49-52.
18. Reid G, Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect.* 2002, 4, 319-324.
19. Reid G, Charbonneau D, Erb J. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003, 35, 131-134.