



Società Italiana di
MEDICINA GENERALE

Società Italiana di MEDICINA GENERALE

SUPPLEMENTO 2 – 2014

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Giuseppe Ventriglia¹, Raffaella Michieli²

¹ Responsabile nazionale Area Formazione, SIMG;

² Responsabile nazionale Area Salute della donna e Sessuologia, SIMG

Vaginiti e microbiota vaginale

Le affezioni che colpiscono vulva e vagina costituiscono un problema assai diffuso nella popolazione femminile, con presentazione clinica molto variabile da stati quasi asintomatici a disturbi molto fastidiosi a carico della vagina (e talvolta della vulva) come prurito, bruciore, edema e perdite vaginali di diverso aspetto e talvolta maleodoranti.

La candidosi vulvo-vaginale, ad esempio, è una causa frequente di perdite patologiche che colpiscono all'incirca il 75% delle donne in un qualche momento della loro vita fertile, e circa la metà ne avrà due o più episodi¹.

Nel corso degli anni le vaginiti hanno subito delle evoluzioni, condizionate dai cambiamenti dell'ecosistema vaginale conseguenti a importanti variazioni degli stili di vita: uso diffuso di antibiotici e induzione di nuove resistenze, cambiamenti negli atteggiamenti igienici, maggiore promiscuità sessuale, uso di metodiche contraccettive locali e sistemiche, maggiore attenzione alle malattie a trasmissione sessuale dopo la comparsa dell'AIDS, ecc.

L'apparato genitale femminile, a difesa contro infezioni e infiammazioni, è dotato di specifici meccanismi anatomici (rima vulvare, imene, muco cervicale, istmo uterino) e biologici (epitelio vaginale pluristratificato, pH e composizione del fluido vaginale e flora microbica saprofitica)². Il microbiota vaginale rappresenta, peraltro, una presenza fondamentale per lo stato di salute della donna.

L'ecosistema vaginale

Lo studio del microbiota vaginale iniziò oltre 150 anni fa e grazie all'impiego del microscopio ottico e delle colture batteriche fu formulato il concetto di flora vaginale normale e patologica. È del 1892 la scoperta da parte di Döderlein del bacillo che inizialmente portò il suo nome, per essere poi rinominato *Lactobacillus*.

Negli ultimi anni molti studi hanno portato alla luce interessanti novità sul microbiota vaginale e l'applicazione di tecniche molecolari (*high-throughput sequencing*) ha migliorato in modo sostanziale la comprensione del microbiota vaginale che in effetti si è rivelato molto più complesso di quanto possa essere comunemente immaginato e che comprende, in aggiunta a quelli già noti e identificati, numerosi organismi.

Rispetto alla sua composizione, si è sempre saputo, ad esempio, che nella maggioranza delle donne sane le specie batteriche vaginali prevalenti sono i lattobacilli. Si è però scoperto che un'importante quota di soggetti peraltro sani (in media 20-30%, ma anche di più nelle etnie ispaniche e nere degli USA) presentano un microbiota vaginale che manca di un numero significativo di specie di lattobacilli e sviluppa un diverso spettro di microrganismi facoltativi e strettamente anaerobi (*Atopobium*, *Corynebacterium*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Mobiluncus*, *Finogoldia*, ecc.) che sono associati con un pH in qualche misura maggiore

(5,3-5,5). Il che sembrerebbe mettere in discussione la classica, diffusa concezione che solo la presenza di un elevato numero di lattobacilli e un pH vaginale < 4,5 siano sinonimi di "normale" e "sano" ambiente vaginale³.

In realtà precedenti studi avevano già ipotizzato che il microbiota vaginale "non-lattobacillo dominante" poteva essere in grado di mantenere un ecosistema vaginale funzionale grazie alla capacità di preservare la produzione di acido lattico e probabilmente anche altre importanti funzioni^{4,5}. È comunque noto che ambienti vaginali a pH elevato sono associati a proliferazioni microbiche patologiche come evidenziato nella Figura 1².

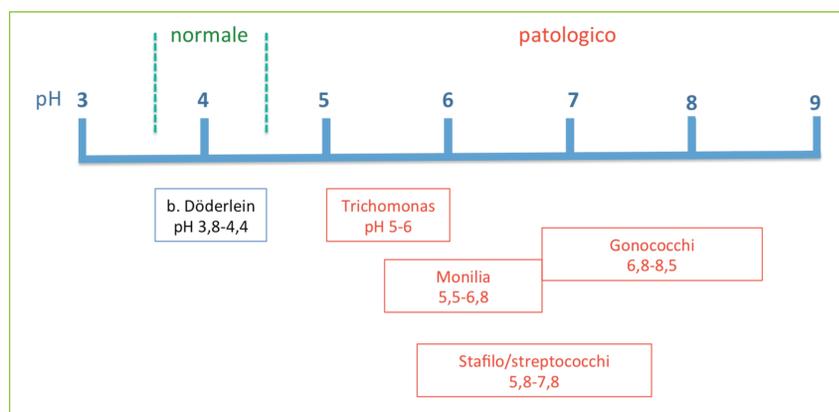
In vagina esiste dunque una comunità microbica la cui elevata diversificazione potrebbe avere lo scopo di preservare la funzione in presenza di perturbazioni⁶ e che quindi, in assenza di sintomi, andrebbe considerata "normale" anche se la sua composizione ricorda da vicino quella associata con stati di vaginosi batterica sintomatica. L'idea è che – come avviene in altri distretti del nostro organismo, primo fra tutti l'intestino con il suo importantissimo e complesso microbiota composto da migliaia di specie batteriche differenti, ma anche il cavo orale – anche a livello vaginale esista una comunità batterica specifica per questa "nicchia ecologica". Del resto è oggi acclarato che un microbiota normale è fondamentale per l'equilibrio e il corretto funzionamento del nostro organismo. E non è certo casuale che il numero dei batteri strettamente associati con l'uomo sovrasta ampiamente quello delle cellule umane con un rapporto superiore a 10:1 e che il genoma batterico (il cosiddetto microbioma) è oltre 1.000 volte superiore a quello umano⁷.

E secondo alcuni Autori³ "le dinamiche delle comunità batteriche vaginali nell'arco del ciclo mestruale e le importanti variazioni correlate ai vari stadi fisiologici che si susseguono nell'arco della vita di una donna, dalla prima settimana di vita alla pubertà, al periodo riproduttivo e alla menopausa, sarebbero la manifestazione della relazione mutualistica reciproca tra microbiota vaginale e ospite".

Il problema clinico: le "perdite" vaginali

Alla luce di queste considerazioni, si potrebbe dunque convenire su un principio: il problema non sta tanto nel definire le caratteristiche del "normale" microbiota quanto nell'affrontare la comparsa di una "perdita" di fluido vaginale che la donna percepisce come anomala con o senza ulteriori disturbi soggettivi. È infatti questo il sintomo che porta spesso le pazienti a chiedere un consulto al medico di famiglia, ai consultori e agli ambulatori specialistici di ginecologia e di urologia. Ma a complicare le difficoltà di chi deve dare un aiuto "operativo" e in tempi rapidi subentra un elemento non trascurabile: una perdita vaginale di

FIGURA 1.

Rapporti tra pH vaginale e composizione della microflora vaginale (da Zichella e De Angelis, 2006, mod.)².

per sé è scarsamente predittiva di un'infezione in quanto potrebbe trattarsi di un fenomeno del tutto normale¹.

Le "perdite" fisiologiche

Come si è visto prima, l'epitelio vaginale è normalmente colonizzato da varie specie batteriche (principalmente lattobacilli, ma non solo) che giocano un ruolo importante nella difesa contro le infezioni sia con un meccanismo di competizione biologica, sia mantenendo il pH vaginale fisiologico che, nella gran parte delle donne, è compreso tra 3,8 e 4,4. Di fatto le caratteristiche e la quantità delle fisiologiche perdite vaginali possono variare nella stessa donna nel tempo e da un ciclo all'altro e ogni donna finisce per sviluppare una sua personale percezione della "normalità" e "accettabilità" delle sue perdite vaginali. Sono in effetti diversi i fattori che influenzano la fisiologica produzione di fluido vaginale (Tab. I).

Le perdite patologiche

Risale agli anni 20 del Novecento la scoperta che la comparsa di perdite vaginali sintomatiche era

TABELLA I.

Fattori che influenzano la fisiologica produzione di fluido vaginale.

Età
<ul style="list-style-type: none"> • Prepuberale • Fertile • Post-menopausa
Stato ormonale
<ul style="list-style-type: none"> • Variazioni cicliche • Contraccezione ormonale • Gravidanza
Fattori locali
<ul style="list-style-type: none"> • Flusso mestruale • Post partum • Neoplasie locali • Liquido seminale • Abitudini personali e igieniche

associata a un netto cambiamento nella composizione globale del microbiota vaginale⁸. Negli anni seguenti questo concetto passò però in secondo piano a favore di ricerche dirette a isolare il "singolo" microrganismo che fosse riconoscibile come agente unico in grado di causare l'insorgenza di un quadro di infezione vaginale sintomatica. Di qui il successo della scoperta di Gardner e Duke i quali stabilirono una forte associazione tra *Haemophilus vaginalis* (poi rinominato *Gardnerella vaginalis*) e vaginite aspecifica con leucorrea. A dispetto del fatto, come ricorda Martin⁸ che l'inoculazione diretta del batterio non riproduceva l'infezione. Di qui il suo richiamo a non dimenticare che dietro un quadro di vaginite c'è sia l'incremento di una determinata specie microbica, sia un cambiamento del microbiota vaginale nel suo insieme.

Vaginiti: le cause

I dati riportati in letteratura circa l'incidenza delle vaginiti possono variare in misura anche significativa a seconda dei contesti sociali e di rilevazione dei dati, delle classi di età considerate, dei comportamenti sessuali, delle condizioni cliniche generali o dello stato fisiologico. Giusto per fare un esempio, la candidiasi è molto più frequente in gravidanza, specie nel terzo trimestre, e va incontro più spesso a recidiva, probabilmente per l'aumentata produzione di estrogeni e steroidi endogeni che riducono i naturali meccanismi di difesa specifici⁹.

Fatta questa premessa, al giorno d'oggi le vaginiti sintomatiche riferite al medico sono per lo più di origine microbica. In una review di studi pubblicati tra il 1966 e il 2003, riportata da Hainer e Gibson¹⁰, la quota maggiore di diagnosi nelle donne sintomatiche era riferita alle vaginosi batteriche (22-50%), seguite dalle candidiasi vulvo-vaginali (17-39%) e dalle trichomoniasi (4-35%), con un 30% circa di donne sintomatiche ma nelle quali dopo valutazione clinica non era possibile fare una precisa diagnosi. La denominazione di *vaginosi batterica* bene rende l'idea di un'affezione in cui all'infezione polimicrobica (con prevalenza della proliferazione di *Gardnerella vaginalis*) non si affianca alcuna rea-

zione infiammatoria. E in effetti circa la metà di queste forme è del tutto asintomatica, il che lascia sospettare che in realtà non sia possibile avere un dato di prevalenza precisa delle vaginosi batteriche nella popolazione. Di sicuro la vaginosi batterica è associata a diverse condizioni quali l'avvento di un nuovo partner sessuale o il frequente cambio del partner sessuale. È importante sottolineare che anche abitudini igieniche, quali le lavande vaginali, sono in grado di alterare la normale flora batterica, provocando vaginosi batteriche spesso recidivanti. È più frequente in alcuni gruppi particolari (ad esempio lesbiche, fumatrici, nere africane) o in presenza di concomitante malattia sessualmente trasmessa, più spesso un *Trichomonas vaginalis*. La vaginosi batterica è anche associata a infezione pelvica dopo un aborto indotto e in gravidanza con parto pretermine e basso peso neonatale alla nascita¹. È invece poco osservata nelle donne che hanno un unico partner sessuale anche se è stata descritta anche in donne vergini.

È stato stimato che il 75% delle donne ha avuto nella vita almeno un episodio di candidiasi vulvo-vaginale e che il 40-45% ne ha avuto due o più¹¹. Vari fattori, come si può osservare nella Tabella II, predispongono all'insorgenza di questa forma di vaginite, legata a variazioni nell'ambiente vaginale e trasmessa principalmente per via sessuale anche se spesso la balanite micotica del partner è asintomatica. Da non trascurare che l'infezione micotica dipende non solo dalla presenza dell'agente patogeno (le spore fungine sono praticamente ubiquitarie nell'ambiente esterno) ma soprattutto dalla suscettibilità dell'ospite, da cui la possibilità di "esplodere" in forma clinicamente eclatante in caso di calo delle difese immunitarie o di alterazione del normale microbiota intestinale con cui la Candida compete.

Le vaginiti correlate a *Trichomonas vaginalis* sono poco comuni (e con trend in declino¹²) nei paesi sviluppati, ma sono più frequenti nelle classi sociali più svantaggiate sia nei paesi sviluppati sia in quelli in via di sviluppo. Anche se la candidiasi vulvo-vaginale e la vaginosi batterica possono svilupparsi indipendentemente dall'attività sessuale, la trichomoniasi vaginale si acquisisce principalmente con i rapporti sessuali e la stessa OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha definito la vaginite da *Trichomonas* come la malattia non virale a trasmissione sessuale più presente nel mondo.

Più raramente una perdita vaginale anomala è causata da forme di vaginite da cause non infettive (Tabb. II, III).

L'orientamento diagnostico: i segni e i sintomi

Una vaginite può presentarsi con svariate combinazioni di segni e di sintomi che comprendono *perdite vaginali*, talvolta maleodoranti e più abbondanti rispetto a quelle abituali, associate o non a bruciore, prurito, talvolta vero e proprio dolore e disparesunia (Tab. III).

Ai fini dell'orientamento diagnostico ci pare utile proporre i suggerimenti del già citato documento dell'*American Academy of Family Physicians*:

TABELLA II.

Vaginiti: cause e fattori di rischio (da Zichella e De Angelis, 2006, mod. ²; Hainer e Gibson, 2011, mod. ¹⁰).

Tipo di vaginite	Eziologia	Fattori di rischio
Vaginosi batterica	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> Batteri anaerobi: <i>Prevotella sp</i> , <i>Mobiluncus sp</i>	Basso livello socio-economico, abitudine alle lavande vaginali, fumo, IUD, nuovi/multipli partner sessuali, rapporti sessuali non protetti, relazioni omosessuali, uso frequente di alte dosi di spermicidi a base di nonoxynol-9
Trichomoniasi	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Basso livello socio-economico, partner sessuali multipli, frequenza dell'attività sessuale nel corso della vita, altre malattie sessualmente trasmesse, mancato uso di contraccettivi di barriera, uso di droghe d'abuso, fumo
Candidiasi vulvo-vaginale	<i>Candida albicans</i> (90%), <i>Candida krusei</i> , <i>Candida glabrata</i> (10%)	Uso di antibiotici sistemici o vaginali, dieta ricca in zuccheri raffinati, diabete mellito non controllato, trattamenti protratti con antibiotici o immunosoppressori (steroidi), contraccettivi ormonali, gravidanza, IUD
Vaginite atrofica	Deficit di estrogeni	Menopausa, altre condizioni associate con deficit estrogenico, ovariectomia, terapia radiante, chemioterapia, patologie autoimmuni, insufficienza ovarica precoce, patologie endocrine, terapie antiestrogeniche
Dermatiti irritative da contatto		Saponi, assorbenti, dispositivi contraccettivi, strumenti per giochi erotici, pessari, prodotti per uso topico, lavande, detersioni eccessive, farmaci, indumenti
Dermatiti allergiche da contatto		Sperma, lavande, profilattici o diaframmi in lattice, assorbenti, prodotti per uso topico, farmaci, indumenti, storia di atopìa

TABELLA III.

Vaginiti: segni e sintomi (da Zichella e De Angelis, 2006, mod. ²; Hainer e Gibson, 2011, mod. ¹⁰).

Tipo	Segni			Sintomi	
	Perdite	Vagina	Vulva	Dolore	Prurito
Vaginosi batterica	Maleodoranti; omogenee; fini; trasparenti o bianche o grigiastre; odore di pesce	Non segni di infiammazione	Indenne	Non rilevante	Non rilevante
Trichomoniasi	Giallo-verde, schiumose, maleodoranti	Segni di infiammazione, cervice "a fragola"	Possibile eritema vestibolare	Dispareunia, dolore vaginale, disuria, pollachiuria (disturbi peggiori dopo il flusso mestruale)	Non rilevante
Candidiasi vulvo-vaginale	Bianche, dense, non odorose, simili a latte cagliato	Segni di infiammazione, edema	Escoriazioni	Brucciore, disuria, dispareunia, prurito (intenso per <i>C. albicans</i> , meno per <i>C. glabrata</i>)	Frequente
Vaginite atrofica	Gialle, verdognole, non odorose	Vagina lievemente arrossata, facilmente ulcerabile per traumi anche minimi	Secchezza e assottigliamento vestibolare; atrofia del grasso sottocutaneo grandi labbra; piccole labbra irritate e fragili	Secchezza vaginale, dispareunia, disuria	Raro
<i>Lichen planus</i> erosivo	Gialle o grigie	Arrossamento con epitelio friabile	Erosioni, placche bianche	Dolore intenso, dispareunia, sanguinamento post-coitale	Intenso
Dermatite allergica o irritativa da contatto	Minime	Possibile eritema vulvare	Eritema con o senza edema; rare vescicole o bolle	Brucciore da contatto, dolore	Più probabile nelle forme allergiche

- la mancanza di prurito rende improbabile la diagnosi di candidiasi vulvovaginale con *likelihood ratio* [LR] 0,18 (95% IC 0,05-0,70) -0,79 (95% IC 0,72-0,87);
- la mancanza di maleodore rende improbabile la diagnosi di vaginosi batterica (LR 0,07, IC 95% 0,01-0,51);
- la presenza di segni di infiammazione è più comunemente associata con candidiasi vulvo-vaginale con LR tra 2,1 (95% IC, 1,5-2,8) e 8,4 (95% IC 2,3-3,1);
- la presenza di odore di pesce percepito alla

visita è predittivo di vaginosi batterica, con LR 3,2 (95% IC, 2,1-4,7);

- la mancanza di odore si associa a candidiasi vulvovaginale, con LR di 2,9 (95% IC, 2,4-5,0).

Queste raccomandazioni "in negativo" vengono giustificate dagli Autori con la constatazione che spesso il quadro clinico oggettivo e soggettivo, il pH vaginale e lo stesso esame microscopico non portano a una precisa diagnosi di vaginite. A questo proposito appare poco utile la frequente richiesta di esami colturali del fluido vaginale, richiesti in

assenza di un corollario di segni e sintomi tali da orientare verso uno specifico sospetto diagnostico. In questi casi la risposta "positiva" dell'accertamento può inoltre essere fonte di trattamenti locali o generali ingiustificati. L'esame microbiologico (a fresco e culturale) può essere appropriato laddove si sia in presenza di un preciso sospetto diagnostico fondato su dati clinici e di storia della paziente, oppure in presenza di forme di vaginite recidivante. La *vaginosi batterica* è la causa più comune, come si è detto, di perdite vaginali; è asintomatica in oltre la metà dei casi ed è caratterizzata dall'odore di

pesce (provocato dalla produzione di amine da parte dei batteri anaerobi) più intenso se il pH vaginale aumenta come dopo un rapporto sessuale (a causa della presenza del liquido seminale) o durante il flusso mestruale (a causa della presenza di sangue). Di norma non c'è prurito vulvare e la sola presenza di una perdita vaginale non è significativa per l'orientamento diagnostico.

La *trichomoniasi* non ha un quadro clinico specifico e costante anche se la presenza di perdite gialloverdi schiumose con dispareunia, dolore vaginale e disuria ne costituiscono elementi di forte sospetto. In ogni caso solo la diagnosi microscopica è stata indicata come realmente affidabile¹³, in quanto consente l'osservazione nei preparati a fresco del *Trichomonas* insieme a un netto incremento dei leucociti e a un pH > 5,4.

La *candidiasi vulvo-vaginale*, strettamente correlata a variazioni dell'ambiente vaginale, si manifesta in genere con vari disturbi (prurito, dolorabilità e irritazione vaginale, dispareunia, perdite vaginali) nessuno dei quali da solo è però specifico di quest'affezione. Utile la storia clinica della paziente alla ricerca di condizioni che possono alterare l'ambiente e il microbiota vaginale (Tab. II). Il pH vaginale è in genere normale e la sensibilità diagnostica dell'osservazione microscopica a fresco è del 65-85%. Abbastanza caratteristica la perdita vaginale, fine e bianca tipo "latte cagliato". In genere un esame colturale va previsto in presenza di forme ricorrenti con pH normale ed esame microscopico negativo. Pare interessante rammentare qui che le pazienti tendono spesso ad auto-diagnosticarsi una vaginite da *Candida* con conseguente abuso di farmaci, mentre invece in uno studio essa veniva confermata solo un terzo dei casi¹⁴. Sulla base della presentazione clinica, delle caratteristiche della paziente e della risposta al trattamento, le vulvo-vaginiti da *Candida* vengono classificate come semplici o complicate¹⁵. Le forme semplici sono tipiche delle donne altrimenti sane, non gravide, con segni e sintomi di intensità lieve-moderata e meno di 4 episodi/anno. Si parla invece di forme "complicate" in presenza di uno o più dei seguenti elementi: quadro clinico moderato-grave, 4 o più episodi/anno, fattori aggravanti quali ad esempio gravidanze, diabete mellito, stati di immunodeficienza, ecc.

Come evidenziato in precedenza, esistono anche forme non infettive di vaginite, legate a condizioni di irritazione locale o di allergia da contatto. In questi casi l'agente causale di solito è un prodotto impiegato per l'igiene intima o per la contraccezione. Da non trascurare le forme di *vaginite atrofica* che si manifestano classicamente con sensazione di secchezza vaginale, prurito, perdite, disuria, sensazione di irritazione locale e dispareunia. In questi casi il quadro clinico e le caratteristiche della paziente consentono un facile orientamento diagnostico.

Il trattamento

La Tabella IV riporta le raccomandazioni del CDC per il trattamento delle vaginiti¹⁵. Per la trichomoniasi praticamente qualsiasi derivato nitroimidazolico è efficace. Il metronidazolo è il

TABELLA IV.

Trattamenti raccomandati per le vaginiti (da Centers for Disease Control and Prevention, 2010, mod.)¹⁵.

Vaginosi batterica
Trattamento raccomandato
<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazolo: 500 mg x 2/die x os x 7 giorni • Metronidazolo*: gel 5 g/die x 5 giorni intravaginale • Clindamicina crema 2%: 5 g/die x 7 giorni intravaginale prima di andare a letto
Trattamento alternativo
<ul style="list-style-type: none"> • Tinidazolo: 2 g x os x 2 giorni o 1 g x os x 5 giorni • Clindamicina: 300 mg x os x 2/die x 7 giorni • Clindamicina ovuli: 100 mg x 3 giorni intravaginale prima di andare a letto
Gravidanza*
<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazolo: 500 mg x 2/die x os x 7 giorni o 250 mg x 3/die x os x 7 giorni • Clindamicina: 300 mg x os x 2/die x 7 giorni
Vaginite da <i>Trichomonas</i>
Trattamento raccomandato
<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazolo*: 2 g x os in singola dose • Tinidazolo: 2 g x os in singola dose
Trattamento alternativo
<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazolo*: 500 mg x 2/die x os x 7 giorni
Gravidanza*
<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazolo*: 2 g x os in singola dose
Vulvovaginite da <i>Candida</i> , non complicata
<ul style="list-style-type: none"> • Butoconazolo 2% crema vaginale (non disp. in Italia) • Clotrimazolo 1% crema: 5 g in vagina 1/die x 7-14 giorni* o 2% crema: 5 g in vagina 1 volta/die x 3 giorni* • Miconazolo 2% crema: 5 g in vagina 1/die x 7 giorni o 4% crema (non disponibile in Italia) • Miconazolo ovuli vaginali: 100 mg 1/die x 7 giorni o 200 mg 1/die x 3 giorni o 1200 mg 1/die in singola dose • Nistatina ovuli vaginali (disponibili in Italia solo in associazione con tinidazolo o nifuratel) • Tioconazolo unguento 6,5% (disponibile in Italia in crema vaginale 2% o ovuli 100 mg) • Terconazolo (non disponibile in Italia) • Fluconazolo: 150 mg x os in singola dose
Vulvovaginite da <i>Candida</i> , complicata
Forma ricorrente
<ul style="list-style-type: none"> • Terapia iniziale: qualsiasi prodotto per uso topico x 7-14 giorni; fluconazolo 100, 150 o 200 mg x os 1/die ogni 3 giorni x 3 volte • Terapia di mantenimento: fluconazolo 100, 150 o 200 mg x os 1 volta/settimana per 6 mesi
Forme gravi
<ul style="list-style-type: none"> • Qualsiasi prodotto azolico intravaginale 1/die per 7-14 giorni • Fluconazolo: 150 mg x os 1/die in 2 dosi distanziate di 72 ore
Vulvovaginite da <i>Candida</i> , non <i>albicans</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Azolico non fluconazolo (orale o topico) per 7-14 giorni • Acido borico in capsule molli intravaginali 1/die per 14 giorni
In gravidanza
<ul style="list-style-type: none"> • Qualsiasi prodotto azolico per via intravaginale 1/die per 7 giorni*

* Il metronidazolo è disponibile in Italia anche in ovuli (500 mg). Disponibile anche un prodotto di combinazione in ovuli (metronidazolo 500 mg e clotrimazolo 100 mg) o crema (metronidazolo 20% + clotrimazolo 4%) con l'indicazione "cerviciti, cervico-vaginiti, vaginiti e vulvo-vaginiti da *Trichomonas vaginalis* anche se associato a *Candida*, *Gardnerella vaginalis* e altra flora batterica sensibile"; * Preferibilmente dopo la 37ª settimana di gestazione e con adeguato counselling sul rapporto beneficio/rischio della terapia.

farmaco di prima scelta; in singola dose orale di 2 g è efficace anche se può dare dispepsia e gusto metallico; in pazienti complianti si possono somministrare 500 mg per 2/die per os per 7 giorni con meno effetti collaterali, mentre dosaggi maggiori e più protratti nel tempo (7-14 giorni) sono indicati in caso di ceppi metronidazolo-resistenti. Il trattamento combinato orale e vaginale è più efficace del solo trattamento orale. Indispensabile¹⁶ il contemporaneo trattamento con metronidazolo del partner

sessuale, anche se asintomatico come accade peraltro di solito, nonché l'astensione dai rapporti sessuali fino a completamento, per entrambi, della terapia e la scomparsa dei sintomi. Non è invece prescritto (come del resto anche nelle altre forme di vaginite infettiva) alcun test di verifica dell'efficacia della terapia¹⁵. Per le gravide il CDC raccomanda metronidazolo 2 g in dose singola preferibilmente dopo la 37ª settimana di gestazione e con adeguato counselling sul rapporto beneficio/rischio della

terapia. Utile il trattamento topico con associazione metronidazolo-clotrimazolo¹⁷ che tra l'altro è utilizzabile anche in gravidanza, con il vantaggio di minimizzare gli effetti collaterali dell'assunzione sistemica.

Per la *vaginite da Candida* sono disponibili numerosi prodotti a base di derivati azolici, imidazoli e triazoli, la gran parte somministrabili per via vaginale con efficacia pari alla terapia per os nelle forme non complicate (Cochrane Database¹⁸, evidenza A). Per queste forme si impostano in genere cicli di terapia a breve termine, mentre per le forme complicate sono necessari cicli prolungati, come si evince dalla Tabella IV. Alcuni Autori² consigliano la doppia via di somministrazione, orale e topica, in considerazione del fatto che la *Candida* si annida anche a livello intestinale, uretrale, delle ghiandole parauretrali e sulla pelle. Gli stessi Autori indicano anche l'opportunità del trattamento del partner sessuale, soprattutto nelle forme recidivanti, in quanto la maggioranza dei partner di donne affette da questo tipo di vaginite presenta, come ricordato prima, una balanite micotica spesso asintomatica. La terapia consente l'eradicazione in oltre il 90% dei casi. Per via topica viene anche impiegato l'acido bórico (disponibile in capsule vaginali molli da 300 mg) che ha attività fungicida (*lunga esposizione*) o fungistatico (*monodose*), impedisce la germinazione e agisce sui ceppi resistenti agli azoli (non *albicans*)^{19,20}.

Un problema che si riscontra sempre più spesso, è quello delle forme ricorrenti. In un recente studio²¹ l'associazione topica di metronidazolo e clotrimazolo ha confermato, oltre l'efficacia nelle forme acute, anche un possibile utilizzo nella prevenzione della comparsa di recidive, confermando *in vivo* quanto si era visto negli studi precedenti^{22,23}.

Per le vaginiti causate da *etiologia microbica mista*, molto frequenti, è stata consigliata, sulla base di dati clinici e sperimentali, l'associazione (ad azione additiva) tra metronidazolo e clotrimazolo per via vaginale^{24,25}, che consente di ottenere anche attività antiprotozoaria, trichomonocida, antimicotica e antibatterica, ampiamente dimostrate in numerosi studi clinici²⁶⁻³⁰ che hanno validato le diverse indicazioni di uso. L'associazione metronidazolo e clotrimazolo per via vaginale è molto utile anche in gravidanza in considerazione del fatto che: a) la vaginosi batterica e l'infezione da *Trichomonas* possono associarsi a complicazioni quali rottura prematura delle membrane, parto prematuro e basso peso alla nascita; b) l'uso di questo farmaco ad azione locale si è rivelato particolarmente indicato per prevenire queste complicanze della gravidanza¹⁷ e perché consente di minimizzare gli effetti collaterali dell'assunzione sistemica³¹. Non ultimo, ci pare importante sottolineare come la totale mancanza di attività nei confronti dei lattobacilli da parte di metronidazolo e clotrimazolo, da soli e in associazione, sia un dato molto interessante in tema di impatto di questa terapia nei confronti del

microbiota vaginale "normale"^{32,33}. Alla luce di tutte le considerazioni fatte in precedenza sull'ecosistema microbico vaginale, pare infatti importante che questa terapia topica di combinazione sia in grado di combattere bene i sintomi e i segni delle flogosi vaginali, senza interferire sulla presenza e sulla quantità dei lattobacilli endogeni¹⁷.

Bibliografia

- Mitchell H. *Vaginal discharge-causes, diagnosis, and treatment*. BMJ 2004;328 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.328.7451.1306> (published 27 May 2004).
- Zichella L, De Angelis C. *Flogosi dell'apparato genitale femminile*. In: Grella PV, Massobrio M, Pecorelli S, et al., eds. *Compendio di ginecologia e ostetricia*. Monduzzi ed. 2006.
- Ma B, Forney LJ, Ravel J. *The vaginal microbiome: rethinking health and diseases*. Annu Rev Microbiol 2012;66:371-89.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. *Vaginal microbiome of reproductive-age women*. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108(Suppl 1):4680-7.
- Zhou X, Bent SJ, Schneider MG, et al. *Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods*. Microbiome 2004;150:2565-73.
- Wardle DA. *Stability of ecosystem properties in response to above-ground functional group richness and composition*. Oikos 2000;89:11-23.
- Gordon JL, Klaenhammer TR. *A rendezvous with our microbes*. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108(Suppl 1):4513-5.
- Martin DH. *The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease*. Am J Med Sci 2012;343:2-9.
- Soebell JD. *Vaginitis*. N Engl J Med 1997;337:1896-903.
- Hainer BL, Gibson MV. *Vaginitis: diagnosis and treatment*. Am Fam Physician 2011;83:807-15.
- Corsello S, Spinillo A, Osnengo G, et al. *An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;110:66-72.
- Monif GRG. *Diagnosis of infectious vulvovaginal diseases*. Infect Med 2001;18:532-3.
- <http://www.youtube.com/watch?v=DKJnDz6yBSS>
- Ferris DG, Nyirjesy P, Sobel JD, et al. *Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis*. Obstet Gynecol 2002;99:419-25.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. Diseases characterized by vaginal discharge*. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/toc.htm>. Accessed February 28, 2011.
- Forna F, Gülmezoglu AM. *Interventions for treating trichomoniasis in women*. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD000218.
- Arisi E. *Validità dell'associazione metronidazolo-clotrimazolo nella pratica clinica quotidiana*. Current Obstetrics and Gynaecology (Edizione Italiana) 2005;14:92-6.

- Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, et al. *Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole antifungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush)*. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD002845.
- De Seta F, Schmidt M, Vu B, et al. *Antifungal mechanisms supporting boric acid therapy of *Candida* vaginitis*. J Antimicrob Chemother 2009;63:325-36.
- Guaschino S, De Seta F, Sartore A, et al. *Efficacy of maintenance therapy with topical boric acid in comparison with oral itraconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis*. Am J Obstet Gynecol 2001;184:598-602.
- Nicoletti G, Tempera G, Corsello S, et al. *Efficacia dell'associazione metronidazolo/clotrimazolo nella terapia e profilassi delle vulvovaginiti ricorrenti da *Candida* (RVC)*. GIMMOC Quaderni di Microbiologia e Clinica 2012;XVI:85-94.
- Furneri PM, Mangiafico A, Corsello S, et al. *Studio dell'attività in vitro e in vivo dell'associazione clotrimazolo-metronidazolo: attività antimicotica e antibatterica in vitro ed efficacia nella terapia delle vaginiti/vaginosi*. Giorn It Ost Gin 2008;30:172-8.
- Furneri PM, Maggiore ME, Genovese C, et al. *Influenza dell'associazione clotrimazolo/metronidazolo (1:5) sullo "switching" fenotipico di *C. albicans**. GIMMOC 2011;XV:75-8.
- Chisari G, Lo Bue AM, Gismondo MR. *Valutazione in vitro dell'attività antimicrobica dell'associazione metronidazolo clotrimazolo*. Farmaci e Terapia 1988;5:302-8.
- Debbia EA, Campora U, Massaro S, et al. *In vitro activity of metronidazole alone and in combination with clotrimazole against clinical isolates of *Trichomonas vaginalis**. J Chemother 1996;8:96-101.
- Zacutti A. *Sperimentazione clinica di un preparato ad azione topica antimicotica, antiprotozoaria ed antibatterica nelle vaginiti e vulviti a etiologia isolata o associata*. Quad Clin Ost Ginecol 1975;30:65-96.
- Trovati GC, Ottaggio G, Brizzi C, et al. *Trichomoniasi: sperimentazione clinica su una nuova applicazione posologica del metronidazolo per via orale e su un'associazione per uso topico con il clotrimazolo*. Gior It Ost Gin 1984;12:1273-83.
- Raffaelli F, Bracchitta R, Santoni G. *L'associazione clotrimazolo-metronidazolo nelle cervico-vaginiti a eziologia mista*. Min Gin 1984;36:47-57.
- Gori G, Bottigliori F. *Impiego del Meclon 1000 crema nel trattamento delle infezioni vaginali*. Quad Clin Ost Ginecol 1991;56:132-40.
- Tartaglia P. *Studio clinico relativo all'impiego del Meclon 1000 crema e lavanda nel trattamento delle infezioni vaginali*. Quad Clin Ost Ginecol 1991;56:140-7.
- Lossik JG, Kent HL. *Trichomoniasis: trends in diagnosis and management*. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1217-22.
- Agnew KJ, Hillier SL. *The effect of treatment regimens for vaginitis and cervicitis on vaginal colonization by lactobacilli*. Sex Transm Dis 1995;22:269-73.
- Simoes JA, Aroutcheva AA, Shott S, et al. *Effect of metronidazole on the growth of vaginal lactobacilli in vitro*. Infect Dis Obstet Gynecol 2001;9: 41-5.