



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Società Italiana di
MEDICINA GENERALE
SUPPLEMENTO SPECIALE

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Vaginiti e microbiota: come orientarsi in ambulatorio

Silvia Conte¹, Raffaella Michieli², Giuseppe Ventriglia³

¹ Medico di Medicina Generale SIMG, Treviso; ² Responsabile Nazionale SIMG Area Salute della Donna; ³ Responsabile Nazionale SIMG Area Formazione

Introduzione

Il nostro corpo è abitato da circa 10^{14} microorganismi (centomila miliardi) che rappresentano il 90% delle cellule di un essere umano e a cui è riferibile il 99% del materiale genetico presente nel corpo umano. Essi sono essenziali per la salute del nostro organismo e hanno una funzione di barriera protettiva contro gli agenti patogeni e di mantenimento dell'omeostasi del sistema immunitario e di tutto l'organismo. In particolare nella donna è importante il microbiota vaginale, ossia l'insieme dei microorganismi ivi residenti, rappresentato per il 90% dal lattobacillo (o bacillo di Döderlein, dal nome del suo scopritore nel 1892). Se ne conoscono quaranta diversi ceppi che, producendo acido lattico, acidificano il pH vaginale a valori compresi tra 4 e 4,5 e proteggono la donna dai patogeni opportunisti e dalle malattie sessualmente trasmesse.

Grazie all'applicazione di tecniche sofisticate, è molto migliorata la comprensione del microbiota vaginale che, se nella maggioranza delle donne sane è costituito da lattobacilli, vede in un 20-30% dei casi (percentuale superiore nelle ispaniche e nere degli USA) un numero non significativo di lattobacilli a favore dello sviluppo di un diverso spettro di microrganismi facoltativi e strettamente anaerobi associati a un pH maggiore (5,3-5,5). Questo sembrerebbe mettere in discussione la classica e diffusa concezione che solo in presenza di un elevato numero di lattobacilli e di un pH vaginale < 4,5 l'ambiente vaginale si possa considerare "normale" e "sano". Resta comunque assodato che in presenza di ambienti vaginali a pH elevato vi sia una maggiore frequenza di proliferazioni microbiche patologiche (Fig. 1).

Di sicuro l'elevata diversificazione delle specie microbiche residenti è determinante per preservare una buona salute vaginale anche in presenza di fattori perturbanti. Di qui l'idea che, in assenza di sintomi, il microbiota vaginale andrebbe considerato "normale" anche se la sua composizione (una comunità batterica specifica per questa particolare

"nicchia ecologica") ricorda da vicino quella associata con stati di vaginosi batterica sintomatica.

Tutto questo, tra l'altro, rende ragione della non utilità, nella comune pratica clinica, delle colture vaginali tramite tampone, tranne che in presenza di sintomi *disturbanti* che ci permettano di porre il sospetto di vaginite o vaginosi.

Altro elemento importante è ricordare che il microbiota vaginale è una struttura *dinamica* poiché muta nelle varie fasi della vita. Nella pubertà e in menopausa è costituito da tanti tipi di germi a eccezione dei lattobacilli, ma nessuno è dominante. In età fertile gli estrogeni stimolano l'ispessimento dell'epitelio vaginale non cheratinizzato e aumentano la produzione intracellulare di glicogeno, substrato e nutrimento per i lattobacilli che diventano dominanti, specie prima dell'ovulazione, quando il pH è più acido e i lattobacilli numerosi e abbondanti. Ricordiamo qui che i lattobacilli, oltre all'acido lattico, producono anche *perossido di idrogeno* (che contribuisce a mantenere l'acidità), e le *batteriocine*, sostanze proteiche in grado di contrastare la crescita di altri ceppi batterici.

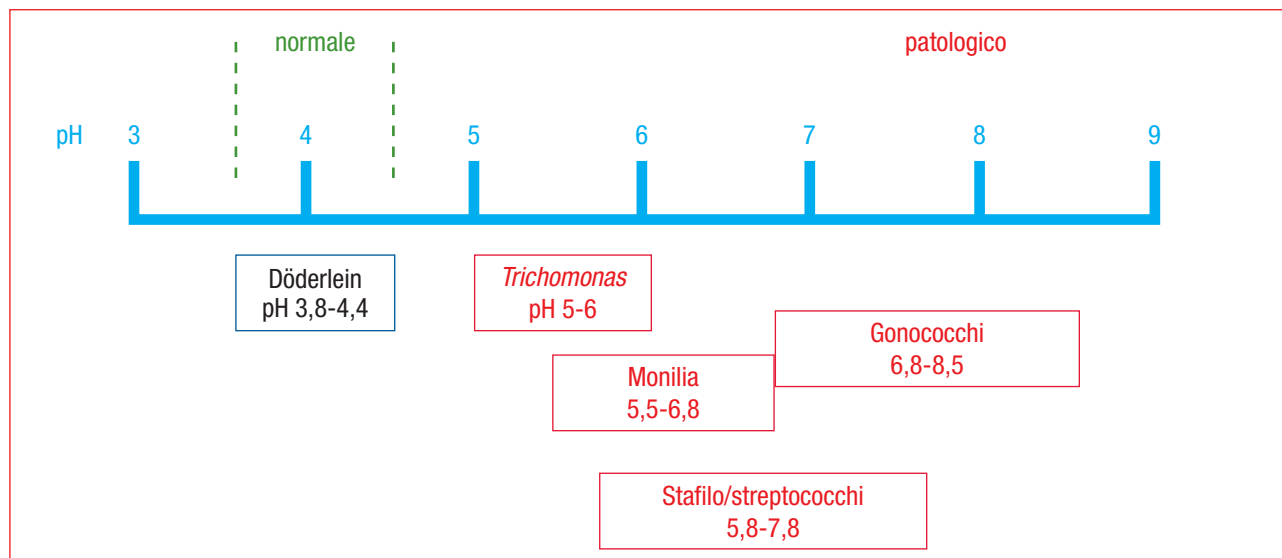
Esistono inoltre fattori che possono alterare il microbiota, spesso in condizioni fisiologiche:

- estrogeni;
- sangue mestruale e secrezioni post-mestruo che aumentano il pH vaginale (pH 7,39);
- eiaculato abbondante (pH 7,39);
- stitichezza e sindrome del colon irritabile che possono favorire la colonizzazione del microbiota vaginale da parte di germi quali *Escherichia coli* o *Enterococcus faecalis*;
- uso di antibiotici.

Tutto questo è importante in quanto l'aumento del pH può portare ad aumentata vulnerabilità del microbiota vaginale, esponendo la donna a un maggiore rischio di contrarre malattie sessualmente trasmesse. Inoltre, in corso di gravidanza, può dare problemi di vulnerabilità alla gravida, portando a infezioni materne, rottura del sacco amniotico, parto prematuro o aborto.

FIGURA 1.

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



Le perdite vaginali “fisiologiche”

È normale che le donne – in misura diversa nelle diverse fasi del ciclo – abbiano perdite vaginali che si possono definire fisiologiche. Esse sono variabili da donna a donna e ognuna le riconosce in base a come si presentano nei diversi momenti e alle loro caratteristiche organolettiche, definendole così normali o anomale, eccessive o francamente fastidiose, qualora accompagnate da sintomi quali il cattivo odore o il prurito. Sono in effetti diversi i fattori che influenzano la fisiologica produzione di fluido vaginale (Tab. I).

Vaginiti

I disturbi vulvo-vaginali sono un problema assai diffuso nella popolazione femminile. Con il termine vaginite s'intende l'insieme di disordini vaginali causati da infezione, infiammazione o cambiamenti nella normale flora vaginale.

In seguito ai cambiamenti dell'ecosistema vaginale, le vaginiti hanno subito negli ultimi anni importanti evoluzioni. Ciò è dovuto alle variazioni degli stili di vita come l'uso diffuso di antibiotici, con conseguente induzione di nuove resistenze; a cambiamenti negli atteggiamenti igienici con l'uso frequente di saponi specifici e lavande interne; a una maggiore promiscuità sessuale; all'uso di metodiche contraccettive ormonali sistemi-

che e locali (ad es. l'anello vaginale) e a una maggiore attenzione alle malattie a trasmissione sessuale dopo la comparsa dell'AIDS. L'apparato genitale femminile si difende contro infezioni e infiammazioni grazie alla presenza 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). I dati riportati in letteratura circa l'incidenza delle vaginiti variano in misura anche signifi-

cativa 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. In una review di studi, la quota maggiore di diagnosi nelle donne sintomatiche era riferita alle *vaginosi batteriche* (22-50%), seguite dalle *candidiasi vulvo-vaginali* (17-39%) e dalle *tricomoniassi* (4-35%), con un 30% circa di donne sintomatiche nelle quali, anche dopo valutazione clinica, non era possibile fare una precisa diagnosi. Esistono più raramente perdite vaginali anomale causate da forme di vaginite da cause non infettive.

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 |

Segni e sintomi

Nel setting della medicina di famiglia l'approccio alle pazienti che riferiscono disturbi vaginali è molto spesso quello di delegare il problema allo specialista ginecologo.

Come vedremo anche in questo fascicolo, molto spesso i disturbi di quest'area possono invece trarre vantaggio da un approccio “generalista”, nel quale non solo vengano accuratamente ricercati i sintomi, ma essi possano essere valutati nel quadro generale della paziente, quindi considerando malattie concomitanti, terapie in corso, abitudini e stili di vita ecc.

Inoltre intendiamo soprattutto raccomandare che venga effettuata *sempre*, come avviene per tutti gli altri organi, l'ispezione dei geni-

tali al fine di escludere la presenza di quadri più gravi (lesioni da Herpes, Bartolinite, condilomi, neoformazioni, dermatiti ecc.), e per circoscrivere meglio la natura del disturbo anche in assenza di esplorazione vaginale bimanuale o tramite speculum.

Riteniamo che l'ispezione sia di pertinenza del medico di medicina generale e che possa tranquillamente essere svolta nello studio del medico, previa spiegazione e consenso della paziente, permettendo così di migliorare l'eventuale scelta terapeutica altrimenti basata solo sulla spiegazione dei sintomi.

I sintomi tipici di una vaginite sono:

- cambiamento nella quantità, colore, odore delle perdite vaginali;
- prurito;
- bruciore;
- irritazione;
- arrossamento
- dispareunia;
- spotting;
- disuria.

La presenza di *perdite vaginali* è il segno predominante di una vaginite, ma può risultare difficoltoso distinguerle da quelle normalmente presenti. Nelle donne in età fertile, le perdite vaginali vengono stimate in 1-4 ml/24 h, chiare o trasparenti, dense o secche e prevalentemente prive di odore. Queste perdite fisiologiche sono costituite da muco endocervicale associato a cellule epiteliali, flora vaginale normale e trasudato vaginale. Le perdite aumentano (leucorrea fisiologica) a metà ciclo mestruale in corrispondenza del termine del ciclo ovulatorio

o durante la gravidanza o in concomitanza con l'uso di contraccettivi estroprogestinici. Sebbene le secrezioni fisiologiche possano talvolta presentarsi di colorito giallognolo, maleodoranti ed essere associate a modesti sintomi irritativi, non si accompagnano mai a prurito, dolore, arrossamento o importante irritazione, erosioni locali, fragilità della mucosa. L'assenza di questi segni e sintomi e la percezione individuale della donna permettono di distinguere tra secrezioni fisiologiche e secrezioni correlate a processi patologici come vaginiti o cerviciti. Nel 25-40% delle pazienti con sintomi genitali non è possibile determinare una causa specifica alla valutazione iniziale.

Come orientare la diagnosi eziologica

Un orientamento sulle tre principali cause di vaginite (candida vaginale, vaginite batterica e tricomoniiasi) può essere fatta anche solo sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, anche se per una precisa diagnosi eziologica tutte richiederebbero test diagnostici specifici (Tab. II).

Vaginite non batterica

Nelle pazienti per le quali sono state escluse una vaginite da candida, una vaginosi batterica e una tricomoniiasi, è bene:

- ricercare informazioni sulla durata della sintomatologia (problema acuto o cronico?), la sede della sintomatologia (vulva o vagina?) e l'eventuale cambio recente del partner sessuale;
- eseguire una seconda valutazione nel momento in cui la paziente diventa sin-

tomatica, se al primo accesso era presente una sintomatologia minima;

- evitare terapie empiriche che spesso aggravano la sintomatologia;
- se possibile, determinare il pH vaginale come guida alla diagnosi differenziale:
- se il pH è aumentato, probabilmente si tratta di una vaginite non infettiva: vaginite atrofica, *lichen planus*, *lichen sclerosus*, vaginite desquamativa infiammatoria, sindrome pemfigoide;
- se il pH è normale, è il caso di considerare come causa della sintomatologia una dermatite da contatto o irritativa, dermatite seborroica o eczematoido o psoriasica.

In caso di recidiva o di persistenza del disturbo, può essere utile anche indagare:

- stato estrogenico (ipoestrogenismo in post-partum? allattamento? menopausa?);
- sintomi associati (dolore pelvico? febbre? nausea?);
- pratiche sessuali (sesso del partner? cambio del partner?);
- recenti terapie antibiotiche;
- abitudini igieniche (irritazione allergica, chimica o meccanica). Uso di spermicidi, collant o pantaloni particolarmente aderenti, saponi e profumi, medicinali topici, profilattici, agenti antifungini topici;
- storia di infezione da *Herpes simplex* o sindrome di Behçet, diabete, HIV, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica;
- recente chirurgia trans vaginale, lacerazione perineale da parto.

TABELLA II.

Diagnosi differenziale in donne con vaginite.

| Parametri | Condizione normale | Candidiasi vulvovaginale | Vaginosi batterica | Tricomoniiasi |
|------------------------|--|--|--|--|
| Sintomi | Nessuno o lievi e transitori | Prurito frequente, irritazione, dispareunia | Secrezioni maleodoranti, no dispareunia | Secrezioni maleodoranti, bruciore, sanguinamento post coitale, dispareunia, disuria |
| Segni | Secrezioni vaginali scarse, bianche o trasparenti, acquose o dense, prive di odore | Eritema e/o edema vulvare. Secrezioni bianche e dense, aderenti o non alla vagina | Secrezioni bianco/grigiastre che rivestono la vagina | Secrezioni dense verdi/giallastre, eritema vulvovaginale |
| pH vaginale | 4-4,5 | 4-4,5 | > 4,5 | 5-6 |
| Diagnosi differenziale | Leucorrea fisiologica | Dermatite vulvare da contatto con irritanti o allergizzanti, irritazione chimica, vulvodinia | pH elevato in tricomoniiasi, vaginite atrofica, vaginite infiammatoria desquamante | Vaginite purulenta, vaginite infiammatoria desquamativa, vaginite atrofica, <i>lichen planus</i> |

Vaginite atrofica

Le donne in menopausa presentano a volte una vulvovaginite o vaginite atrofica. Segni e sintomi non specifici includono secchezza vaginale, secrezioni acquose, bianche o gialle e maleodoranti, arrossamento e irritazione vaginale, dispareunia, pollachiuria e disuria. All'esame obiettivo si rilevano assottigliamento dell'epitelio vaginale, perdita di elasticità, perdita delle pliche, pH \geq 5, erosioni vaginali e fragilità cervico-vaginale. La risposta positiva alla terapia estrogenica, con ripristino dell'epitelio vaginale, conferma la diagnosi (*ex-adjuvantibus*).

Il tamoxifene viene ampiamente utilizzato e raccomandato nelle donne in post menopausa con tumore al seno come bloccante dei recettori estrogenici. È bene sapere che il tamoxifene può provocare minime secrezioni vaginali e aumentare il rischio di candidosi vaginale.

Vaginosi batterica

La vaginosi batterica (VB) è la causa più comune di disturbi vaginali nelle donne in età fertile (40-50% dei casi). È dovuta a variazione del microbiota vaginale caratterizzato dalla riduzione della normale concentrazione dei lattobacilli produttori di perossido di idrogeno, con aumento percentuale di altri organismi soprattutto anaerobi gram-negativi (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella species*, *Porphyromonas species*, *Bacterioides species*, *Peptostreptococcus species*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mobiluncus species*, *Fusobacterium species* e *Atopobium vaginae*).

Fattori di rischio

L'attività sessuale è un importante fattore di rischio di VB, per questo è raccomandato l'uso del profilattico, che si è visto essere associato a una riduzione del rischio. La VB ha una prevalenza maggiore (25-50%) nelle donne che hanno rapporti con altre donne, soprattutto se cambiano spesso partner e se queste sono a loro volta sintomatiche per VB; tuttavia uno studio ha dimostrato che la monogamia per almeno 6 mesi porta a una stabilizzazione della flora vaginale. Altri fattori di rischio sono l'infezione da HIV, la pratica di irrigazioni vaginali, il fumo di sigaretta e anche una predisposizione genetica non ancora documentata.

Presentazione clinica

Nel 50-75% dei casi, le donne affette da VB sono *asintomatiche*. Le pazienti sintomatiche tipicamente lamentano perdite vaginali e cattivo odore vaginale. Le perdite sono biancastre, secche, omogenee; l'odore è tipicamente da pesce e si può accentuare dopo un rapporto sessuale e durante la mestruazione. Le donne gravide con VB sono ad aumentato rischio di parto prematuro. La VB è una possibile causa di endometrite, febbre post-partum, cellulite vaginale post-isterectomia, malattia infiammatoria pelvica, infezione post-aborto. La presenza di una vaginosi è inoltre un fattore predisponente all'acquisizione o trasmissione delle malattie sessualmente trasmesse quali HIV, gonorrea, infezioni da HSV-2, *Chlamydia* e *Trichomonas*. La VB sembra essere un fattore predisponente allo sviluppo di lesioni cervicali precancerose (CIN e SIL), oltre che una situazione favorente la persistenza del Papilloma virus.

Infezioni batteriche in gravidanza

Un recente studio (Genovese et al., 2016) ha confermato: a) l'elevata prevalenza (54,2%) di infezioni vaginali alla 28^a settimana di gravidanza (32,6% vaginosi batterica, 33,8% candidiasi, 32,4% infezioni miste) o alterazioni del microbiota vaginale; b) una maggiore frequenza di rottura prematura delle membrane (*Preterm Premature Rupture Of Membranes*, pPROMs) in presenza di infezioni o alterazioni del microbiota vaginale alla 32^a settimana, rispetto alle gravide che non presentavano queste problematiche. Nello studio sopra segnalato il rischio era stato ridotto mediante terapia topica con associazione metronidazolo-clotrimazolo, che aveva ripristinato la normalità del microbiota vaginale.

Terapia

La VB guarisce spontaneamente in un terzo delle donne non gravide e nella metà delle gravide. Il trattamento, indicato per il sollievo dalla sintomatologia e nella prevenzione di infezioni post-intervento di isterectomia o aborto, riduce il rischio di acquisire malattie sessualmente trasmesse e nelle gravide riduce il rischio di rottura prematura delle membrane.

Donne non in gravidanza

Metronidazolo

- Metronidazolo 500 mg per os, 2/die per 7 giorni.
- Metronidazolo 0,75% gel intra-vaginale 1/die per 5 giorni (5 g di gel contengono 37,5 mg di metronidazolo).

La scelta tra terapia topica o per os dipende dalla preferenza della paziente.

Gli effetti collaterali includono sapore metallico, nausea (10%), neutropenia transitoria (7,5%), effetto simile al disulfiram se associato al consumo di bevande alcoliche, allungamento dell'INR in concomitanza con l'assunzione di warfarin, neuropatia periferica. Reazioni allergiche sono molto rare e comprendono: eruzione cutanea, orticaria, prurito, raramente anafilassi.

Clindamicina

- Crema vaginale al 2% per 7 giorni, sembra essere meno efficace del metronidazolo, ma pur sempre una valida alternativa.
- Clindamicina ovuli 100 mg intravaginali 1/die per 3 giorni.
- Clindamicina 300 mg per os 2/die per 7 giorni.

NB: *L'applicazione degli ovuli riduce l'efficacia dei contraccettivi a base di lattice o gomma (preservativi e diaframmi vaginali).*

Tinidazolo

Terapia alternativa alle due precedenti in caso di non tolleranza o non disponibilità:

- tinidazolo 1 g per os 1/die per 5 giorni;
- tinidazolo 2 g per os 1/die per 2 giorni.

Un problema che si riscontra sempre più spesso, è quello delle forme ricorrenti. In un recente studio 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. 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, che consente di ottenere anche attività antiprotozoaria, tricomonicida, antimicotica e antibatterica, ampiamente dimostrate in numerosi studi clinici 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 gravidanza e perché consente di minimizzare gli effetti collaterali dell'assunzione sistemica. Non è necessario trattare il partner maschile, poiché non vi sono evidenze di riduzione del numero di recidive della vaginosi batterica.

Gravidanza

Se sintomatiche, vanno trattate. Poiché la terapia orale non è risultata superiore a quella topica nella cura e nella prevenzione, le donne gravide sintomatiche possono essere trattate con gli stessi schemi orali o topici previsti per le non gravide. Il trattamento orale è efficace e sicuro, non sono stati evidenziati eventi avversi a carico del feto o nel progredire della gravidanza. Le opzioni terapeutiche raccomandate sono:

- metronidazolo 500 mg per os, 2/die per 7 gg;
- terapia topica con metronidazolo gel 0,75%, 5 g in vagina 1/die per 5 giorni;
- terapia topica con clindamicina crema 2%, 1 applicazione intravaginale alla sera per 7 giorni.

Allattamento

Quando necessario, è possibile utilizzare il metronidazolo per il trattamento delle infezioni nei neonati, inoltre non vi è stata rilevanza di effetti avversi nel lattante, quando somministrato alla madre.

Si raccomanda la sospensione dell'allattamento al seno, quando la paziente è in terapia con tinidazolo, fino a 3 giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa.

Vulvovaginite da Candida

L'infezione da Candida è la seconda causa più comune di vaginite e rappresenta circa un terzo delle vaginiti. La Candida è normalmente presente nel nostro organismo ma, in determinate condizioni, può diventare patogeno; ne è portatrice a livello genitale il 10-20% delle donne sane in età riproduttiva, il 6-7% in menopausa e il 3-6% delle ragazze prepuberi. Anche nella Candida vulvovaginale si osserva una riduzione della flora lattobacillare che rappresenta uno dei principali sistemi di difesa contro lo sviluppo di infezioni. La prevalenza di candidosi vulvovaginale è maggiore nelle donne in età riproduttiva: il 55% delle donne di 25 anni ha avuto almeno un episodio di candidosi vulvovaginale, dal 29 al 49% delle donne in premenopausa riferiscono almeno un episodio nel corso della vita, e il 9% delle donne dichiara quattro o più infezioni nell'arco degli ultimi 12 mesi. Dopo il primo episodio, la probabilità di una recidiva è del 10% a 25 anni e del 25% a 50 anni. La via di accesso più comune della Candida alla vagina, molto probabilmente è quella della migrazione dal retto attraverso l'area perineale. Possibile, ma meno comune, la trasmissione sessuale. Si definisce *candidiasi vulvovaginale recidivante* la presenza di 4 o più episodi di infezione in un anno.

Fattori di rischio

- Diabete mellito.
- Uso di antibiotici.

- Aumento dei livelli estrogenici.
- Immunosoppressione.
- Fattori comportamentali (più frequente l'infezione in caso di sesso orale).

Presentazione clinica tipica

- Prurito vulvare (sintomo dominante).
- Bruciore.
- Indolenzimento.
- Irritazione.
- Disuria.
- Dispareunia.

La sintomatologia è spesso presente nella settimana che precede il ciclo mestruale. All'ispezione si rilevano eritema ai genitali esterni ed edema vulvare. In un quarto delle pazienti sono presenti escoriazione vulvare e fissurazione. Talvolta sono presenti secrezioni bianche, dense, appiccicose, tipo ricotta senza o con minimo odore. La cervice solitamente ha aspetto normale. Non è necessario eseguire un'indagine colturale in tutte le donne, mentre va richiesta nel caso si tratti di una forma ricorrente. Purtroppo l'autodiagnosi da parte della paziente è frequentemente inesatta e predispone, oltre che a inutile spesa, a un aumentato rischio di irritazione vulvovaginale da medicamenti.

Terapia

La terapia della vaginite da Candida varia a seconda che si tratti di una forma non complicata (sintomi lievi o moderati, frequenza sporadica, nessuna comorbidità, agente causale: *Candida albicans*) o complicata (sintomatologia intensa, episodi ricorrenti, compresenza di diabete mellito o infezioni ricorrenti o immunosoppressione, agente causale: *Candida non albicans*). Le Tabelle III e IV sono elaborazioni tratte dal documento CDC 2015, modificato per i prodotti disponibili in Italia.

TABELLA III.

Terapia della vaginite da Candida, non complicata.

| Principio attivo | Preparazione | Dosaggio |
|------------------|---------------------------|---|
| Clotrimazolo | Crema 1% | 1 appl. 5 g intravaginale al giorno per 7-14 gg |
| | Crema 2% | 1 appl. 5 g intravaginale al giorno per 3 gg |
| Miconazolo | Crema 2% | 1 appl. al giorno per 7 gg |
| | Ovuli 100 mg | 1 ovulo vaginale al giorno per 7 gg |
| | Comprese vaginali 1200 mg | 1 compressa in un'unica dose |
| Fluconazolo | 150 mg cp | Per os, dose singola |

NB. I preparati azolici topici sono più efficaci della nistatina.

TABELLA IV.**Terapia della vaginite da *Candida* complicata.**

| Vaginite con sintomatologia intensa |
|--|
| Fluconazolo per os 150 mg ogni 72 ore per 2 o 3 dosi, <i>oppure</i> Terapia topica a base di azoli (clotrimazolo o miconazolo) somministrati da 1 a 3 volte al giorno per un periodo da 7 a 14 giorni In caso di infiammazione importante può essere applicato uno steroide topico a basso potenziale per 48 ore, finché l'antifungino non fa effetto |
| Candidosi vaginale ricorrente |
| Ogni singolo episodio di Candidosi vaginale ricorrente risponde bene a cicli brevi terapia azolica orale o topica. In ogni caso, per mantenere un controllo clinico e micologico alcuni specialisti raccomandano maggiore durata della terapia iniziale (ad es. 7-14 giorni di terapia topica o 100-150-200 mg di fluconazolo per os ogni 3 giorni per un totale di 3 dosi) La terapia di mantenimento di prima scelta è il fluconazolo per os (100-150-200 mg) una volta a settimana per 6 mesi. Qualora questa terapia non fosse attuabile, si può pensare a una terapia topica. Fondamentale la compliance per evitare le ricadute. Nei casi resistenti, indispensabile la gestione con lo specialista |
| Vaginite da <i>Candida non albicans</i> |
| Un trattamento ottimale non è stato ancora identificato La terapia va effettuata in base alla specie identificata <i>C. glabrata</i> : compresse intravaginali di acido borico da 600 mg, 1 cpr/die per 14 giorni Se non efficace è possibile utilizzare fu citosina crema 17%, 5 g/notte per 14 giorni <i>C. kusei</i> : applicazione intravaginale di clotrimazolo o miconazolo per 7-14 giorni Altre specie: fluconazolo alla dose standard |
| In presenza di comorbidità/condizioni di immunosoppressione |
| Terapia orale o topica protratta per 7-14 giorni |
| Gravidanza |
| Clotrimazolo o miconazolo topico per 7 giorni |

Allattamento

La nistatina non viene secreta nel latte ed è quindi compatibile con l'allattamento. Il fluconazolo viene secreto nel latte materno, tuttavia l'*American Academy of Pediatrics* considera comunque il suo utilizzo compatibile con l'allattamento.

Non è necessario trattare il partner sessuale, non vi sono indicazioni ad astenersi dai rapporti sessuali durante la terapia se non il fatto che potrebbero provocare dolore a causa dell'infiammazione.

Tricomoniassi

La tricomoniassi è un'infezione del tratto genitourinario dovuta al *Trichomonas vaginalis*. Si tratta dell'infezione non virale sessualmente trasmessa più comune, nelle donne più che negli uomini. La trasmissione può avvenire da uomo a donna, da donna a donna ma non da uomo a uomo.

Presentazione clinica**Donne**

Nella donna l'infezione da *Trichomonas* può variare da una situazione completamente asintomatica a uno stato acuto di intensa

infiammazione. I segni e sintomi più comuni comprendono secrezioni dense, maleodoranti e purulente, associata ad arrossamento, prurito, disuria, dolore al basso ventre e dispareunia. La sintomatologia può peggiorare durante il ciclo, inoltre può comparire sanguinamento post coitale. L'esame obiettivo può rivelare eritema a livello vulvo-vaginale, mentre le classiche secrezioni descritte come grigio-giallastre, schiumose, maleodoranti appaiono solo in una percentuale dal 10 al 30% delle donne sintomatiche. In caso di infezione cronica, segni e sintomi sono moderati e possono includere prurito e dispareunia, con scarse secrezioni vaginali. La vaginite da *Trichomonas* non trattata può evolvere a uretrite o cistite. L'infezione da *Trichomonas vaginalis* è stata associata a svariati possibili esiti avversi a livello riproduttivo, neoplasia della cervice, cellulite o ascesso post-isterectomia, malattia infiammatoria pelvica in donne affette da HIV e infertilità. In gravidanza l'infezione da *Trichomonas* è associata a reazioni avverse che includono la rottura prematura delle membrane, nascita pretermine, basso peso alla nascita.

Uomini

In essi l'infezione è asintomatica in circa i tre quarti dei casi e spesso si risolve

spontaneamente in una diecina di giorni. Tuttavia un'infezione non trattata può persistere per mesi. Qualora presenti, i sintomi includono gli stessi presenti nelle uretriti da qualsiasi causa e consistono in secrezioni uretrali chiare o muco purulento e/o disuria. L'infezione da *Trichomonas vaginalis* è associata a prostatite, balano postite, epididimite, infertilità e cancro prostatico.

Diagnosi

La diagnosi di tricomoniassi vaginale è basata su test di laboratorio. Poiché l'esame microscopico è l'elemento chiave nell'analisi delle secrezioni vaginali, rappresenta spesso il primo step nella sua diagnosi.

Terapia

È indicato effettuare il trattamento nei soggetti sintomatici e in quelli asintomatici, siano essi uomini o donne, al fine di ridurre la trasmissione del *Trichomonas* nella popolazione. È buona norma spiegare ai pazienti che è bene astenersi dai rapporti sessuali fino al completamento della terapia da parte di entrambe i partner.

Donne non in gravidanza

Tinidazolo 4 cp da 500 mg al giorno in unica dose singola o metronidazolo 2 g per os in

dose singola; in alternativa metronidazolo 500 mg per os, 2/die per 7 giorni.

Gli effetti avversi risultano essere dose correlati e insorgono meno frequentemente in caso di utilizzo di terapia a basso dosaggio prolungata, tuttavia la monodose vede maggiore compliance terapeutica e periodo più breve di astensione dal consumo di alcolici, oltre che un minore rischio di sovra-infezione da *Candida*. È preferibile la terapia per os rispetto a quella topica vaginale, meno efficace. Tutti i pazienti vanno informati sulla necessità di astenersi dal consumo di alcolici fino a 24 ore dopo l'assunzione del metronidazolo e per 72 ore dopo il tinidazolo.

Partner sessuale

Il trattamento del partner maschile è indicato in tutti i casi, anche senza aver identificato il germe nel partner.

Gravidanza

Data l'associazione tra infezione da *Trichomonas vaginalis* ed eventi avversi in gravidanza, vengono trattate solo le gravide sintomatiche, indipendentemente dal periodo della gestazione, nelle quali l'infezione è confermata.

Metronidazolo 4 cp da 500 mg al giorno in un'unica dose.

La somministrazione di metronidazolo 500 mg per os 2/die per 5-7 giorni diminuiscono gli effetti collaterali.

I dati di sicurezza dell'uso di tinidazolo in gravidanza sono limitati.

Anche in questo caso è indicato il trattamento del partner.

Allattamento

Possono essere trattate con metronidazolo alla dose di 2 g per os in singola dose. Anche se il quantitativo di metronidazolo che viene secreto nel latte materno è inferiore alla dose che sarebbe somministrata al lattante in caso di terapia, si consiglia comunque alla madre di non allattare il figlio per 24 ore post-trattamento.

In alternativa la somministrazione di metronidazolo 400 mg, 3/die per 7 giorni, ha dimostrato un passaggio minore nel latte materno, risultando quindi compatibile con l'allattamento.

In caso di terapia con tinidazolo (emivita più lunga del metronidazolo) è consigliata la sospensione dell'allattamento per altri tre giorni dopo la fine della terapia.

Donne HIV positive

Vengono trattate con metronidazolo 500 mg, 2/die per 7 giorni. Non si utilizza il metronidazolo alla dose unica di 2 g, poiché nelle donne HIV positive predispone maggiormente a sviluppo di co-infezioni provocando vaginosi batterica. Raccomandato controllo entro i tre mesi dalla cura iniziale.

Casi refrattari

La causa più comune di fallimento terapeutico sono la mancata compliance terapeutica e la reinfezione.

La reinfezione è meno frequente se i partner vengono trattati contemporaneamente e si astengono dai rapporti sessuali per tutta la durata del trattamento.

Nelle donne in cui fallisce il trattamento con una singola dose di metronidazolo 2 g, si può utilizzare il trattamento con metronidazolo 500 mg 2/die per 7 giorni; il partner va trattato con lo stesso regime.

In caso di ulteriore fallimento terapeutico un'ulteriore chance è rappresentata dalla somministrazione di tinidazolo o metronidazolo alla dose di 2 g, 2/die per 7 giorni.

Se anche quest'ultima opzione terapeutica non dovesse essere efficace è bene effettuare test *in vitro* e verificare la suscettibilità terapeutica.

Prevenzione

Il rischio di infezione da *Trichomonas vaginalis* può ridursi con l'uso del preservativo e limitando il numero di partner sessuali.

Bibliografia di riferimento

American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. *Transfer of drugs and other chemicals into human milk*. Pediatrics 2001;108:776-89.

Anderson MR, Klink K, Cohn A. *Evaluation of vaginal complaints*. JAMA 2004;291:1368.

2011 European (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI/World Health Organization, WHO) *Guideline on the Management of Vaginal Discharge*.

Fethers KA, Fairley CK, Hocking JS, et al. *Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis*. Clin Infect Dis 2008;47:1426.

Fluconazole tablet. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised November, 2015. US National Library of Medicine (available online at www.dailymed.nlm.nih.gov; accessed January 6, 2016).

Genovese C, Corsello S, Nicolosi D, et al. *Alterations of the vaginal microbiota in the third trimester of pregnancy and pPROM*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016;20:3336-43.

Hay PE, Morgan DJ, Ison CA, et al. *A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol 1994;101:1048-53.

Howe K, Kissinger PJ. *Single-dose compared with multidose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: a meta-analysis*. Sex Transm Dis 2017;44:29-34.

http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=114&area=Malattie_sessualmente_trasmissibili.

Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. *The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review*. Am J Obstet Gynecol 2013;209:505-23.

Klebanoff MA, Hauth JC, MacPherson CA, et al. *Time course of the regression of asymptomatic bacterial vaginosis in pregnancy with and without treatment*. Am J Obstet Gynecol 2004;190:363-70.

McClelland RS, Sangare L, Hassan WM, et al. *Infection with Trichomonas vaginalis increases the risk of HIV-1 acquisition*. J Infect Dis 2007;195:698-702.

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.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. *Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis 2009;48:503-35.

Raffaelli F, Bracchitta R, Santoni G. *L'associazione clotrimazolo-metronidazolo nelle cervico-vaginiti a eziologia mista*. Min Gin 1984;36:47-57.

Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015*. MMWR Recomm Rep 2015;64:1-137.

Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS; European IUSTI. *European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011*. Int J STD AIDS 2011;22:421-9.

UK National Guideline for the management of Bacterial Vaginosis 2012.