

La vaginosi batterica

Novità terapeutiche in tema di infezioni vaginali

Le infezioni cervico-vaginali comprendono un ampio spettro di quadri clinici con differente eziopatogenesi a prevalente trasmissione sessuale che incidono negativamente sulla qualità di vita della coppia e che possono comportare sequele, anche gravi, sulla fertilità e sul

prodotto del concepimento. L'Organizzazione Mondiale della Sanità sostiene che ogni anno circa 500 milioni di donne nel mondo si ammalano di infezioni vaginali e nei paesi occidentali dal 40 al 60% delle donne che richiedono consulenza ginecologica per questa patologia presenta una vaginosi

batterica, spesso in co-morbilità con altre infezioni vaginali. La vulvo-vaginite da Candida è la seconda infezione per frequenza, interessando mediamente il 20-30% delle donne che richiedono consulenza ginecologica per alterazioni dell'ecosistema vaginale.

può essere isolata nel 50% delle donne asintomatiche.

IL TRATTAMENTO

Gli obiettivi del trattamento sono: la rapida risoluzione dei sintomi, l'eradicazione dei microrganismi coinvolti con il ripristino dell'ecosistema vaginale e la riduzione delle recidive, problema cardine nelle VB; per questo è importante la modifica degli stili di vita cercando di eliminare, quando possibile, i fattori di rischio.

La terapia antibiotica rappresenta il trattamento più utilizzato nelle VB: le Linee Guida internazionali del Center for Disease Control and Prevention (CDC) suggeriscono clindamicina e metronidazolo, utilizzati sia per uso topico che sistemico, secondo gli schemi posologici indicati nel box a fianco.

L'uso dei suddetti schemi posologici si è dimostrato molto efficace ai fini della risoluzione della sintomatologia, con una percentuale di guarigione del 71%-89% nel mese successivo al trattamento, ma sono frequenti le recidive, le pazienti "non responder" (il batterio *Atopobium vaginae*, presente nel 50% delle VB, è resistente al metronidazolo), l'antibiotico-resistenza e le candidiasi post-trattamento (fino al 20% di superinfezioni da candida dopo trattamento con clindamicina).

Gli antisettici sembrano essere efficaci in termini di cura della VB anche quando sono usati in sostituzione degli antibiotici, come può avvenire nei trattamenti cronici ripetuti oppure se si è sviluppata antibiotico-resistenza. I più utilizzati sono a base di clorexidina (ovuli), povidone ioduro (lavande), perossido d'idrogeno. Servono ancora dati sulla sicurezza e sugli effetti collaterali, come il bruciore e l'irritazione vaginale, riportati con l'uso di alcuni antisettici (perossido d'idrogeno, clorexidina).

L'uso di probiotici sembra promettente nel trattamento della VB pur in presenza di risultati contrastanti. Secondo una recente Cochrane i dati



La vaginosi batterica in gravidanza coinvolge il 9-23% delle donne e alcuni studi ne documentano un aumento di aborto spontaneo, parto pretermine, corionamnionite, rottura prematura delle membrane ed endometrite post partum

Maurizio Silvestri

Dirigente di I livello
U.O.C. Ostetricia e Ginecologia
Presidio Ospedaliero Spoleto

La vaginosi batterica (VB) è una condizione di polimicrobismo nella quale la normale flora batterica vaginale, composta prevalentemente da lattobacilli produttori di H₂O₂, è sopraffatta dallo sviluppo di anaerobi quali *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides species*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis*, con conseguente aumento del pH in assenza di floso vaginali.

Si presenta con maggiore frequenza in donne con disagio socio-economico, basso livello di istruzione, segni di

stress cronico, BMI >25, con alterazioni ormonali come la policistosi ovarica ed il diabete o con altre malattie sistemiche. La frequentazione di piscine e di toilette pubbliche, l'uso di biancheria sintetica, le irrigazioni vaginali e inoltre il fumo di sigaretta ne rappresentano fattori favorenti. È correlata all'attività sessuale, essendo più frequente in donne sessualmente attive e con rapporti sessuali frequenti, infatti lo sperma, modificando il pH della vagina, la rende ostile allo sviluppo dei lattobacilli. La VB, rientrando fra le malattie infettive della vagina a trasmissione non sessuale, non ottiene effetti benefici in termini di prevenzione delle recidive e delle ricadute con il trattamento del partner.

La terapia antibiotica prolun-

gata rappresenta un fattore di rischio di questa infezione, mentre ancora controverso è il ruolo favorente della pillola estroprogestinica o protettivo del condom.

L'INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO DELLA VB

Il principale sintomo è la secrezione maleodorante, dovuta alla volatilizzazione delle ammine prodotte dal metabolismo dei batteri anerobi e che, interferendo negativamente con la vita sociale e sessuale della donna, ne giustifica la richiesta di cure immediate.

La VB è associata alla malattia infiammatoria pelvica e all'endometrite successiva a procedure invasive (biopsia endometriale, isteroscopia, isterosalpingografia, inserzione di IUD).

In gravidanza coinvolge dal 9 al 23% delle donne, e alcuni studi ne documentano un aumento di aborto spontaneo, parto pretermine, corionamnionite, rottura prematura delle membrane ed endometrite post partum. Se tempestivamente diagnosticata e opportunamente trattata è risolvibile in tempi brevi senza importanti sequele. Le perdite vaginali bianche, maleodoranti, omogenee, che ricoprono le pareti vaginali, ci aiutano nell'inquadramento diagnostico, inoltre durante la visita possiamo eseguire valutazioni immediate che ci orientano nella diagnosi, come la misurazione del pH vaginale ed il "fishy odor test" (o "amine-test"). Gli esami colturali sono scarsamente specifici: la *Gardnerella vaginalis*, ad esempio,

Se tempestivamente diagnosticata e opportunamente trattata la VB è risolvibile in tempi brevi senza importanti sequele



tamento, indicano l'assenza di controindicazioni all'utilizzo del dequalinio cloruro in gravidanza oppure durante l'allattamento, ciò anche per il ridotto assorbimento sistemico del farmaco quando viene applicato in vagina.

La tollerabilità del prodotto è buona, i rari effetti collaterali segnalati sono: perdite vaginali, prurito ed eritema, sporadicamente ulcerazioni vaginali.

In conclusione: diversi studi clinici dimostrano che il dequalinio cloruro rappresenta una novità terapeutica in tema di vaginosi batterica, ma anche nelle

infezioni vaginali in generale, a seguito del suo ampio spettro d'azione, maggiore di altri prodotti presenti sul mercato. In particolare è dimostrata la grande attività nei confronti dell'*Atopobium vaginae* (anaerobio gram + presente nel 50% delle VB), che invece non è sensibile al metronidazolo. Il fallimento terapeutico di quest'ultimo, rappresentato da recidive e da pazienti non rispondenti al-

la terapia, è dovuto principalmente alla presenza dell'*Atopobium vaginae*.

L'efficacia terapeutica rende il dequalinio cloruro paragonabile alla clindamicina, rispetto alla quale però ha un più rapido ripristino della normale flora lattobacillare vaginale e quindi del pH, inoltre una minore incidenza delle superinfezioni da candida che si presentano con una certa frequenza dopo tratta-

mento della VB con clindamicina crema vaginale al 2%. Il farmaco è utilizzabile con sicurezza durante la gravidanza (unica limitazione non usarlo entro le 12 ore precedenti il parto per ridurre al minimo l'esposizione del neonato) e l'allattamento. I dati sulla sicurezza del metronidazolo in gravidanza sono contraddittori, motivo per cui il suo uso è controindicato; essendo poi secreto nel latte materno in concentrazioni significative anche quando viene somministrato per vie differenti da quella orale, è sconsigliato anche durante l'allattamento. La clindamicina non è raccomandata nel primo trimestre di gravidanza, ma può essere somministrata nel 2° e 3° trimestre. Non è noto se la clindamicina applicata per via vaginale venga escreta nel latte materno; è invece dimostrata tale presenza dopo somministrazione orale o parenterale. È opportuno, pertanto, valutare accuratamente il rapporto beneficio/rischio quando viene somministrata durante l'allattamento.

In sintesi si può affermare che da studi clinici recenti risulta chiaro che il dequalinio cloruro rappresenta una importante novità terapeutica nell'ambito delle infezioni vaginali nel loro complesso. **Y**

I regimi di trattamento raccomandati dai Centers of Disease Control and Prevention (CDC)

Metronidazolo orale 500mg	2 volte al dì per 7 gg
<i>oppure</i>	
Metronidazolo gel 0.75%	1 applicazione (5g) in vagina per 5 gg
Clindamicina crema 2%	1 applicazione (5g) in vagina per 7 gg, (non è il farmaco di prima scelta perché meno efficace e più costoso)
In alternativa:	
Metronidazolo* orale 2g	in singola dose
<i>oppure</i>	
Clindamicina orale 300mg	2 volte al dì per 7gg
<i>oppure</i>	
Clindamicina ovuli 100mg	1 ovulo in vagina per tre giorni

*L'asterisco segnala il trattamento farmacologico con il miglior rapporto costo-efficacia

Fonte: Centers for Disease and Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR 2006;55(RR11):1-94

non mostrano evidenze certe per la loro raccomandazione, anche se appare interessante la loro associazione con il metronidazolo nella riduzione delle recidive.

L'eziologia polimicrobica, l'epidemiologia, le complicanze ostetriche e ginecologiche e l'elevato tasso di ricorrenza dopo trattamento, sono da stimolo per la ricerca di nuovi farmaci per il trattamento della VB.

UNA NOVITÀ TERAPEUTICA

Recentemente è stato proposto un antisettico appartenente alla classe dei composti dell'ammonio quaternario, il dequalinio cloruro, un nuovo antiinfettivo topico con ampio spettro d'azione nei confronti dei principali patogeni responsabili delle infezioni vaginali quali Gram+ aerobi, Gram- aerobi, molti batteri anaerobi, miceti (*Candida* spp.) ed alcuni protozoi (*Trichomonas*). Tale preparato possiede inoltre una documentata

efficacia clinica ed un buon profilo di tollerabilità e sicurezza che lo rende utilizzabile anche in gravidanza e durante l'allattamento.

L'ampio spettro d'azione, maggiore di molti antibiotici, deriva dalla peculiarità di utilizzare molteplici modalità d'attacco ai patogeni, ciò conferisce al farmaco una rapida attività battericida ed impedisce la creazione di ceppi batterici resistenti. Il dequalinio cloruro, infatti, determina la morte delle cellule batteriche sia incrementandone la permeabilità con conseguente perdita di enzimi, che penetrando nella cellula e denaturando direttamente gli enzimi deputati ad alcune essenziali reazioni metaboliche (metabolismo del glucosio, sintesi dell'ATP mitocondriale, sintesi proteica a livello ribosomiale, legame col DNA).

Il dequalinio cloruro è commercializzato in compresse vaginali e la posologia consigliata è di 1 cpr/die per 6 giorni. La

remissione della sintomatologia avviene solitamente entro 24-72 ore dopo la prima applicazione, ma è necessario completare il trattamento anche dopo la scomparsa dei disagi soggettivi: la letteratura riporta che una terapia inferiore a sei giorni provoca frequentemente una recidiva sostenuta dall'*Atopobium vaginae*, riscontrato in alte concentrazioni nelle VB insieme alla *Gardnerella vaginalis*.

In uno studio randomizzato multicentrico internazionale che ha coinvolto 15 centri specialistici, per un totale di 321 donne arruolate con diagnosi certa di VB, è stato confrontato l'uso del dequalinio cloruro (1 compressa vaginale da 10 mg/die x 6 giorni: 164 donne) con clindamicina (5 g. crema vaginale al 2% /die x 7 giorni: 157 donne). I due trattamenti si sono rivelati ugualmente efficaci con una leggera superiorità terapeutica per il gruppo trattato con il dequalinio cloruro, dove si è riscontrato un tempo più breve di ripristino dell'ambiente vaginale fisiologico, ma soprattutto un'evidente minore incidenza di candidosi post-trattamento.

Quattro studi clinici, condotti su 181 donne gravide o in allat-

Il dequalinio cloruro è un nuovo antiinfettivo topico con ampio spettro d'azione nei confronti dei principali patogeni responsabili delle infezioni vaginali. Diversi studi clinici dimostrano che rappresenta una novità terapeutica in tema di vaginosi batterica, ma anche nelle infezioni vaginali nel loro complesso

Per saperne di più

- Centers for Disease and Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR 2006;55(RR11):1-94
- Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos C, Guise JM. Screening and Treatment for Bacterial Vaginosis in Pregnancy: Systematic Review to Update the 2001 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Synthesis No. 57. AHRQ Publication No. 08-05106-EF-1. Rockville, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; January 2008
- McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. The Cochrane Database of Systematic

- Reviews 2007, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care - Routine care for the healthy pregnant woman. 2nd edition (2008 update)
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth - Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists. No 31. Obstet Gynecol 2001;98:709-16
- British Association for Sexual Health and HIV and the Clinical Effectiveness Group. Revised national guideline for the management of bacterial vaginosis. London:ASHH; 2006
- Li J, McCormick J, Bocking A, Reid G. Importance of vaginal microbes

- in reproductive health. Re- prod Sci 2012;19:235-242
- Bohbot JM, Lepargneur JP. Bacterial vaginosis in 2011: a lot of questions remain. Gynecol Obstet Fertil 2012;40:31-36
- Verstraelen H, Verhelst R, Roelens K, Temmerman M. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. BMC Infect Dis 2012;28;12:148
- Ilkit M, Guzel AB. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective. Crit Rev Microbiol 2011;37:250-261
- Nyirjesy P, Robinson J, Mathew L, Lev-Sagie A, Reyes I, Culhane JF. Alternative therapies in women with chronic vaginitis. Obstet Gynecol 2011;117:856-861

- Payne SC, Cromer PR, Stanek MK, Palmer AA. Evidence of African-American women's frustrations with chronic recurrent bacterial vaginosis. J Am Acad Nurse Pract 2010;22:101-108
- Josey WE, Schwabke JR. The polymicrobial hypothesis of bacterial vaginosis causation: a reassessment. Int J STD AIDS 2008;19:152-154.
- Jesus De La Calle J, Jesus De La Calle MA. Bacterial vaginosis. Med Clin (Barc) 2009;133:789-797
- Lopes dos Santos Santiago G, Grob P, Verstraelen H, Waser F, Vaneechoutte M. Susceptibility testing of *Atopobium vaginae* for dequalinium chloride. BMC Res Notes 2012;5:151
- Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V et al. Fluomizin Study

- Group. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. Gynecol Obstet Invest 2012;73:8-15
- Petersen EE, Weissenbacher ER, Hengst P et al. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidone iodine. A randomised, double-blind, active-controlled, multicentric clinical study. Arzneimittelforschung 2002;52:706-715
- Lamont RF, Sobel JD, Akins RA et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. BJOG 2011;118:533-549