

***Vaginite aerobica: una nuova
patologia ?***

Inquadramento

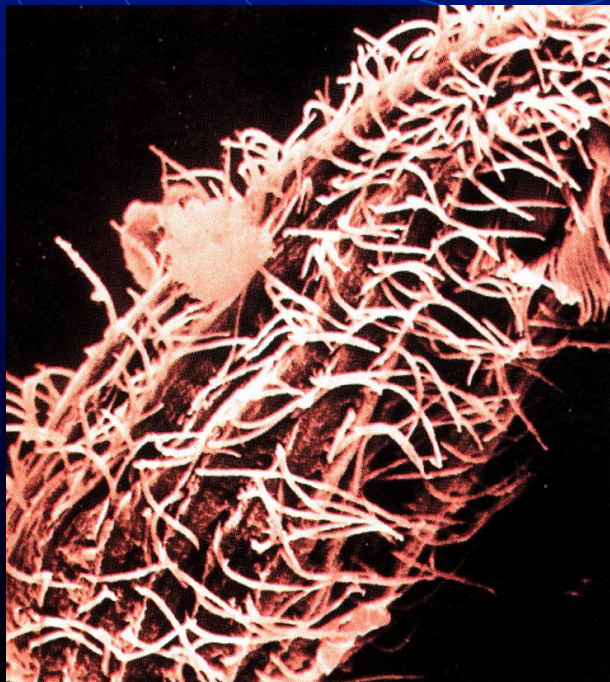
e

scelta terapeutica



Batteri

Miceti



Protozoi

Le infezioni
vaginali

Correlazione tra tipo di secrezione, microscopia e patologia

TIPO DI SECREZIONE	NORMALE	VAGINOSI BATTERICA	VAGINITE da Candida	VAGINITE da Trichomonas
Quantità	Assente/ moderata	moderata	moderata	profusa
Colore	chiaro	Bianco/grigio	bianco	giallo
Consistenza	Flocculare	omogenea	variabile	omogenea
pH	<4.5	>4.5	<4.5	>5
Fishyodor	negativo	positivo	negativo	variabile
Microscopia	Cellule epiteliali presenza di lattobacilli	Cluecells, coccobacilli assenza di leucociti	Blastospore ife	Leucociti Trichomonas

La comunità scientifica ha stabilito che le vaginiti infettive sono:

1. VAGINITI SPECIFICHE DA:

- Trichomonas vaginalis
- Candida spp.

2. VAGINOSI BATTERICHE

SIAMO TUTTI D'ACCORDO ???

Studio epidemiologico sulle candidosi a Catania (1990)

Diagnosi clinica	Conferma microbiologica		
Vaginite micotica	Candidosi	Negativi	?
248	134	36	78
	54 %	14.5 %	31.45 %

Studio epidemiologico sulle candidosi a Catania (1990)

Isolamenti batterici in 78 casi di alterazione ecosistema vaginale

Lattobacilli

Batteri enterici

-

presenti

68.4 %

scarsi

70.4 %

assenti

100 %

Sindrome da alterazione dell'ecosistema vaginale (VED) - 1990 -

- Segni e sintomi di infezione vulvo/vaginale
 - Assenza di Candida/Trichomonas
 - Non rispondenza ai criteri di Amsel
- Alterazione ecosistema vaginale, senza aumento di germi anaerobi
 - Costante presenza di batteri provenienti dal serbatoio intestinale

Sindrome da alterazione dell'ecosistema vaginale (VED) - 1990 -

SEGNI E SINTOMI:

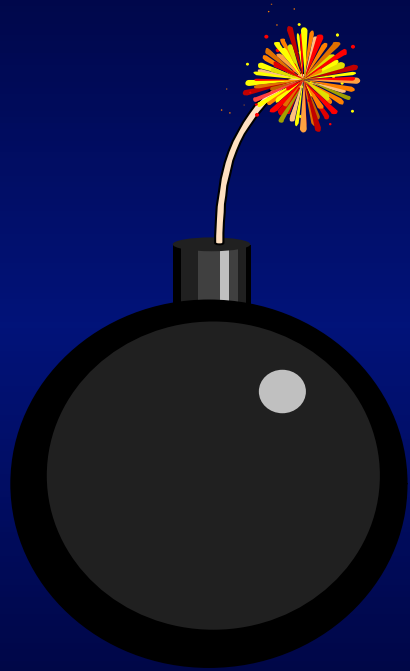
- Lieve infiammazione
- Leucorrea giallastra
- Presenza di sgradevole odore di marcio, ma negatività al KOH test
- Valori di pH variabili
- Moderato bruciore e/o arrossamento anche cervicale

Sindrome da alterazione dell'ecosistema vaginale (VED)

Caratteristiche microbiologiche:

- **Aumento (3 – 5) volte di isolamento di:**
 - **E. coli**
 - **Enterococchi**
- **Streptococcus agalactiae**

FATTORI DI RISCHIO DI ALTERAZIONE DELL'ECOSISTEMA VAGINALE



- **ETA'**
- **ATTIVITA' SESSUALE**
- **CICLO MESTRUALE**
- **GRAVIDANZA**
- **TRATTAMENTI ANTIBIOTICI**
- **TRATTAMENTI ORMONALI**
- **ABITUDINI SESSUALI**
- **USO DI CONTRACCETTIVI**
- **“ABUSO” DI IGIENE INTIMA**

I rapporti qualitativi e quantitativi dei microrganismi residenti variano in funzione dell'età e soprattutto dell'attività ormonale della donna

ETA'	ESTROGENI	EPITELIO	GLICOGENO	pH	MICROBIOTA
neonatale	◆◆◆	●	+	4-5	Lattobacilli
prepubere	◆	●	-	7	Coliformi
fertile	◆◆◆◆	●	++	3.5-4	Lattobacilli
menopausale	◆	●	-	7	Coliforme

Legenda: ◆ quantità di estrogeni ● stratificazione dell'epitelio vaginale

ECOSISTEMA VAGINALE

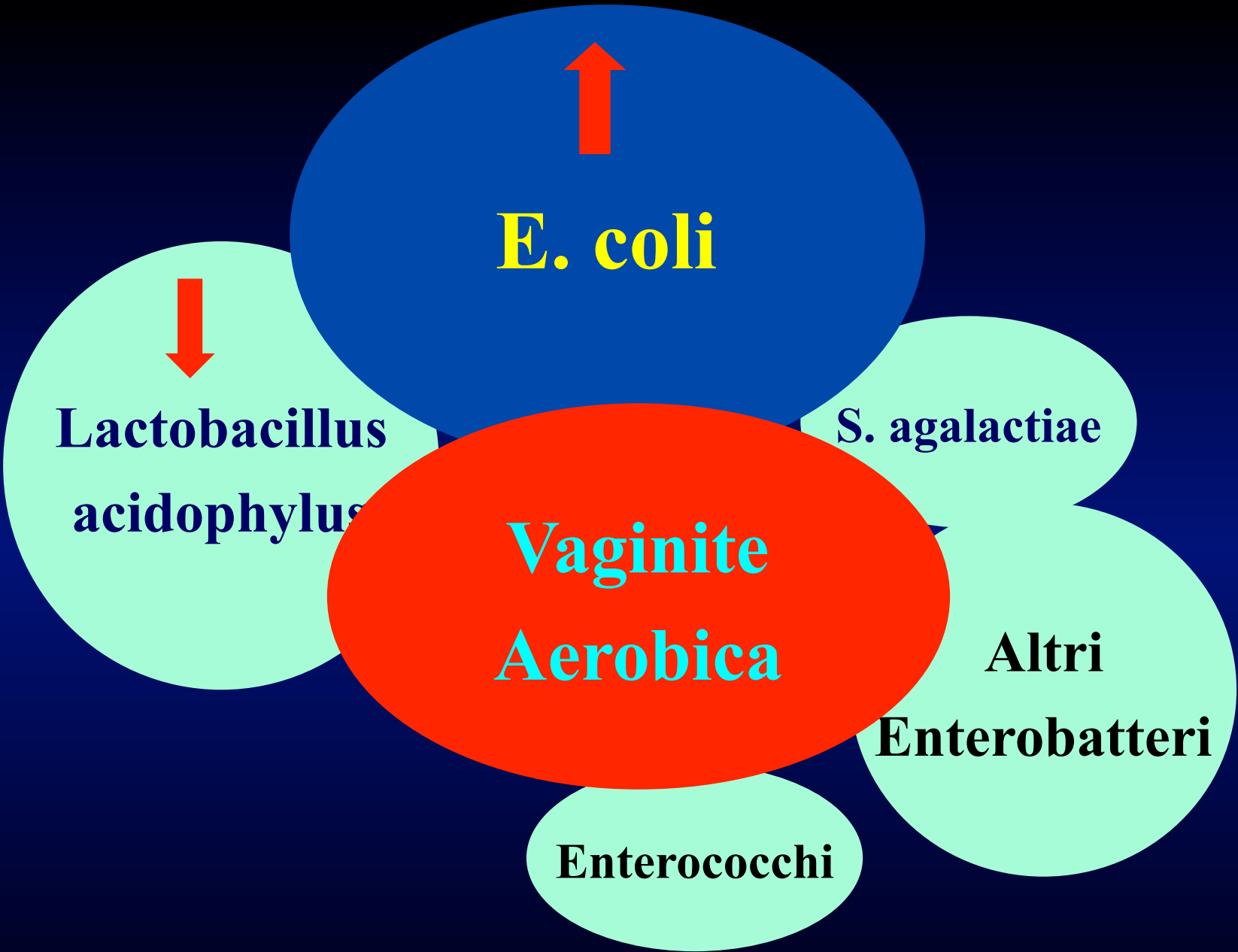
Ph < 4.5

***FATTORE DETERMINANTE PER
LA NORMALITA' DELL'AMBIENTE
VAGINALE***

**Quando il pH vaginale sale oltre i
valori fisiologici, i germi acidofili**

(LATTOBACILLI)

**non traggono più alcun
vantaggio da tale ambiente e
lasciano il campo ai germi
potenzialmente patogeni**



Donders G. et al., BJOG, January 2002

**Definition of a type of abnormal vaginal flora
that is distinct from bacterial vaginosis:
aerobic vaginitis**

631 women presenting at the O/G clinic of Leuven Belgium
with symptoms of vaginitis

Clinical parameters (discharge, pain, itching, redness...)

Laboratory procedures (pH, KOH test,

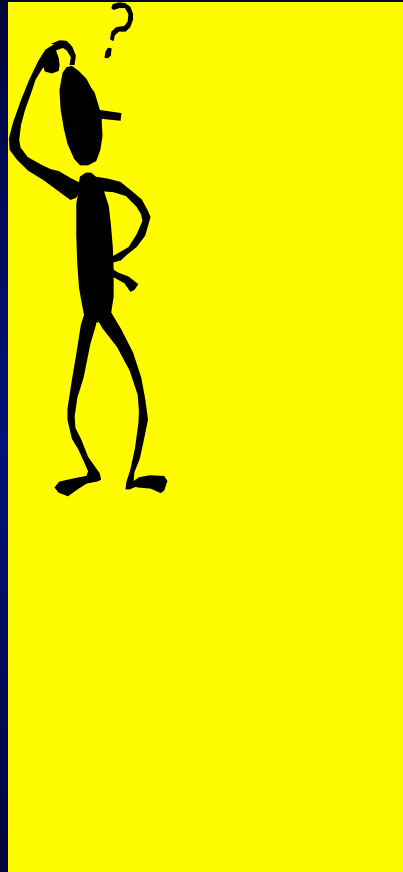
Vaginite aerobica

- pH >5
- Fishy odor test negativo
- diminuita presenza di Lattobacilli
- alta presenza di leucociti
- secrezione giallastra, odore sgradevole
- manifestazioni infiammatorie, dispareunia

IPOTESI TERAPEUTICHE

SCOPO

- **RIPRISTINO OMEOSTASI**
- **ERADICAZIONE GERME**



TIPO DI TERAPIA

- **LATTOBACILLI**
- **ANTIBIOTICO MIRATO**

La natura polimicrobica delle vaginiti
aerobiche
rende estremamente variabile la
risposta
alle terapie antibiotiche

VAGINITE AEROBICA

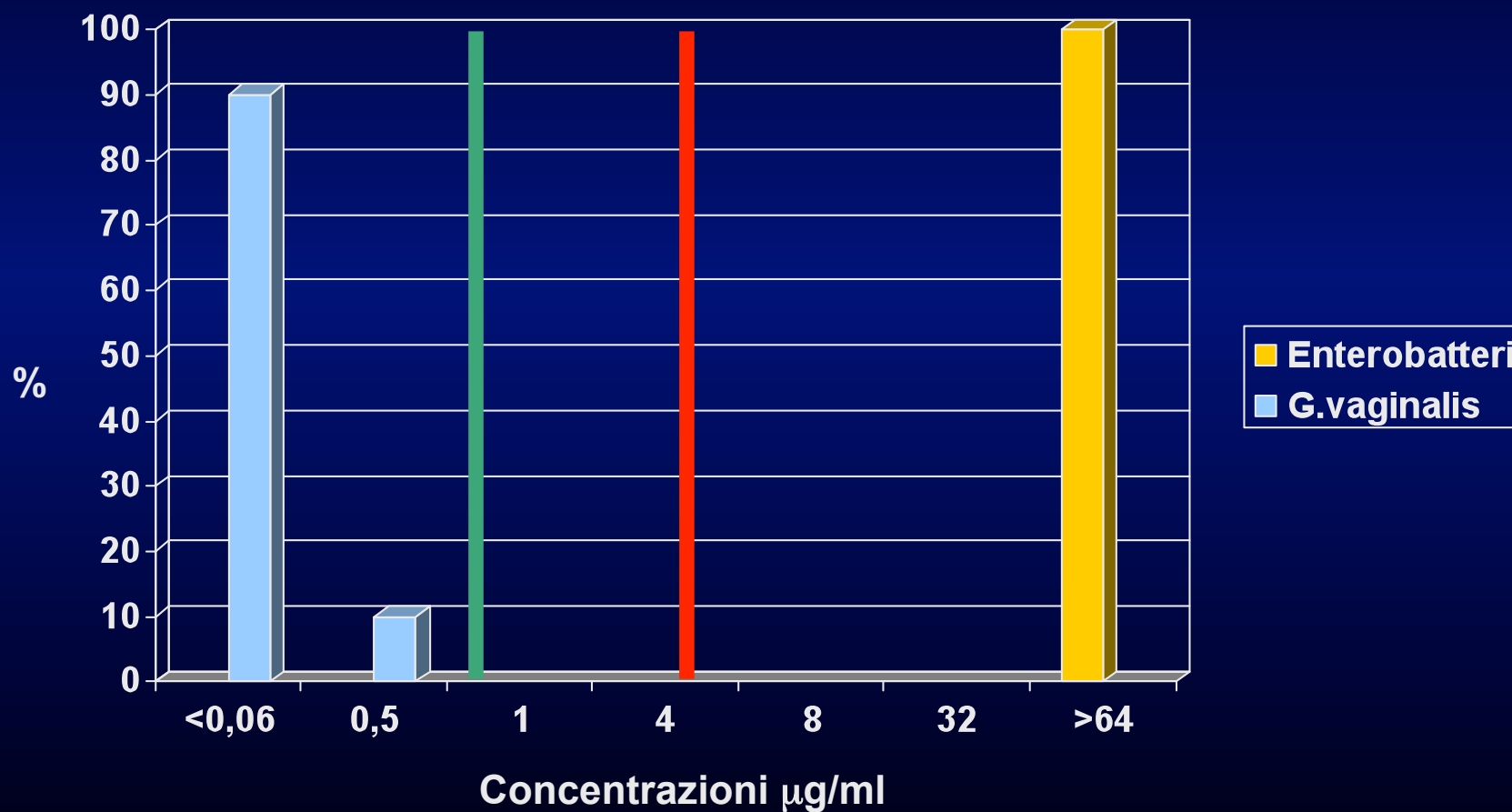
ANTIBIOTICO IDEALE ???

- Formulazione topica
- Attività sulla maggior parte dei patogeni
- Effetto battericida
- Idoneo mantenimento delle concentrazioni ottimali in situ
- Assenza di interferenza con l'ecosistema vaginale
- Safety / Compliance / Costo

ANTIBIOTICI CONSIGLIATI DAL CDC PER VIA INTRAVAGINALE

- **METRONIDAZOLO**
- **CLINDAMICINA**
- **CLORAMFENICOLO**
- **TETRACICLINA**

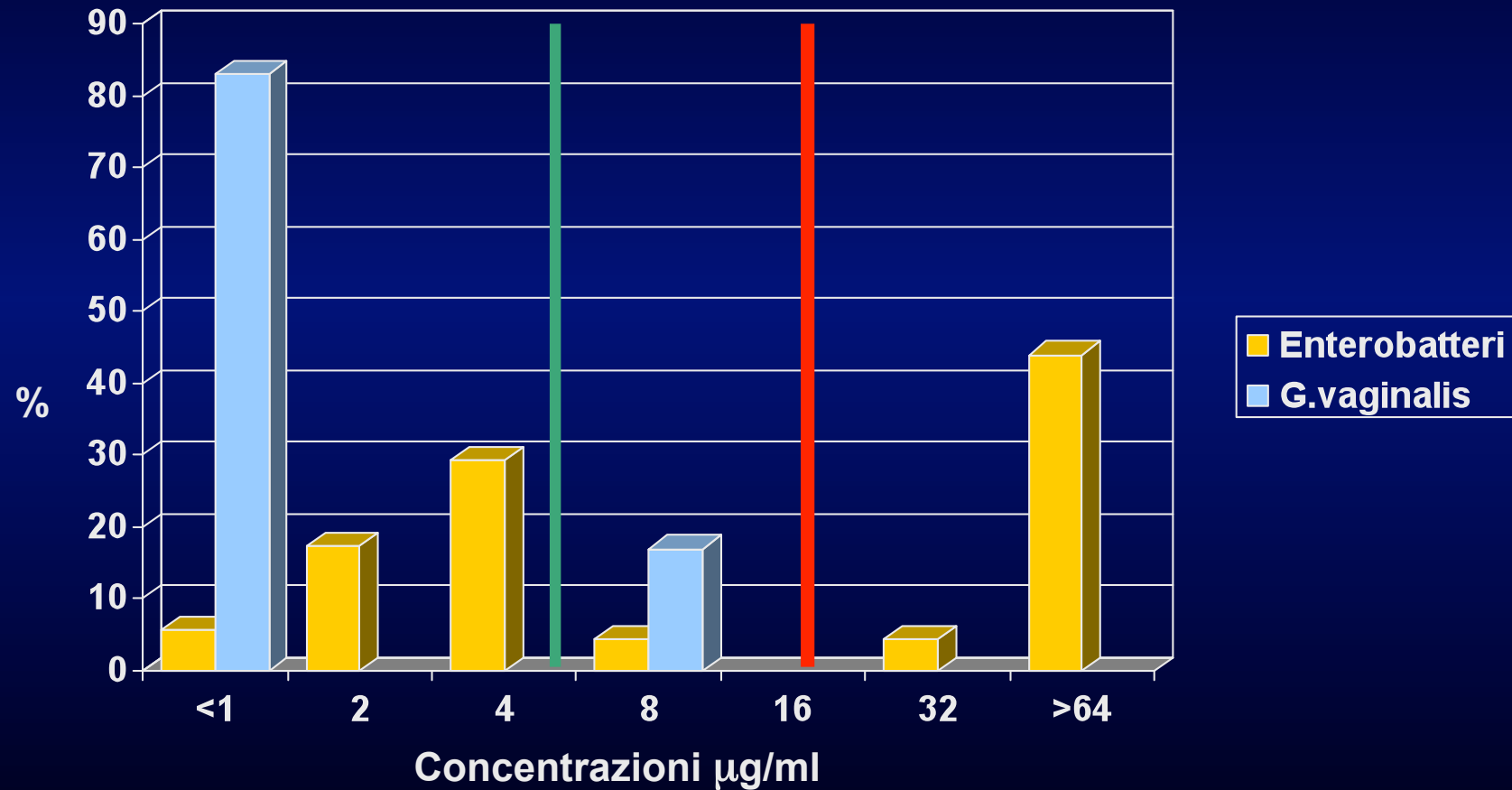
Sensibilità alla clindamicina di 160 *Enterobacteriaceae* e 100 *G. vaginalis*



— Soglia di sensibilità
— Soglia di resistenza

G. Fadda, 2003

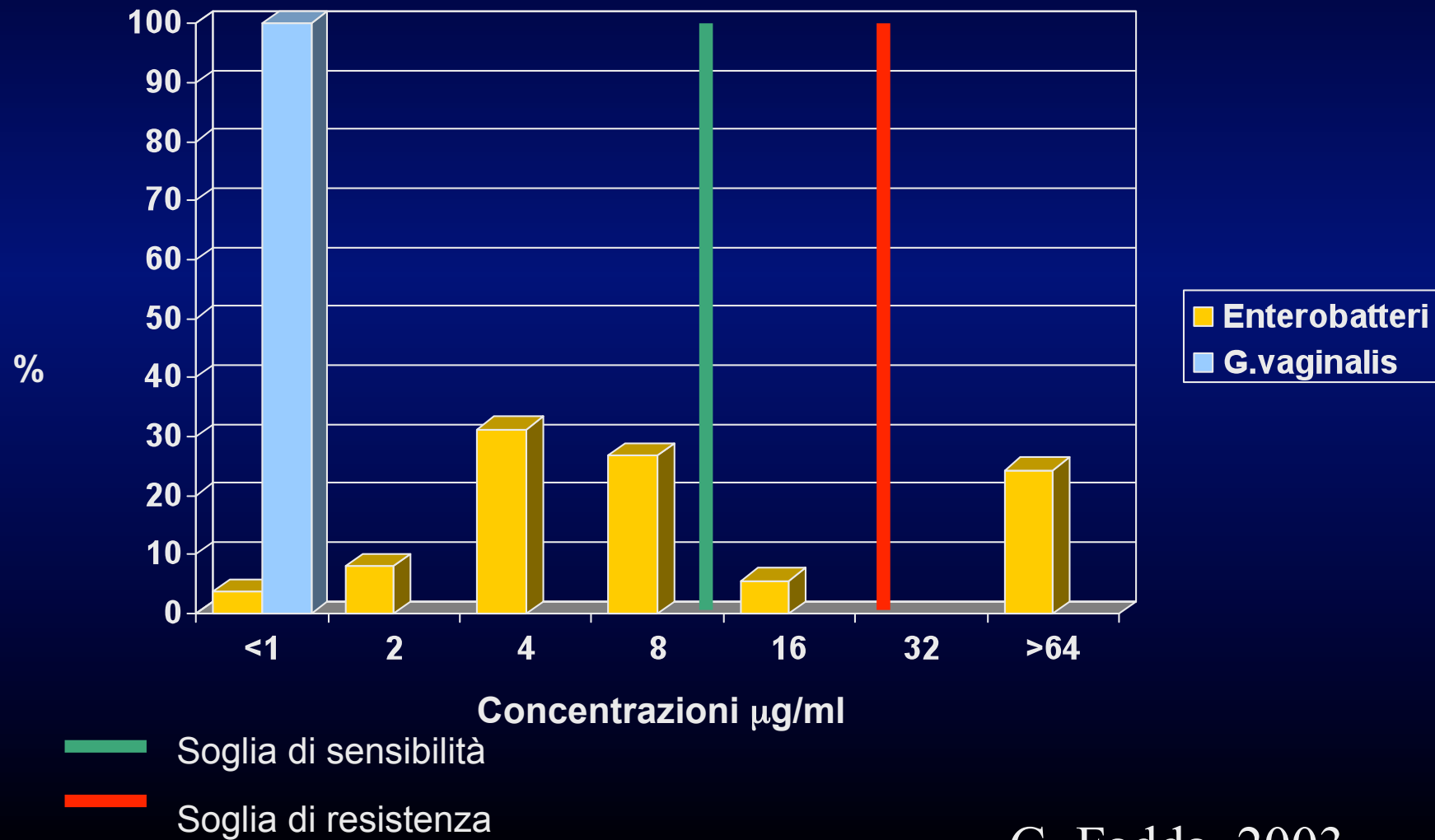
Sensibilità alla tetraciclina di 160 *Enterobacteriaceae* e 100 *G.vaginalis*



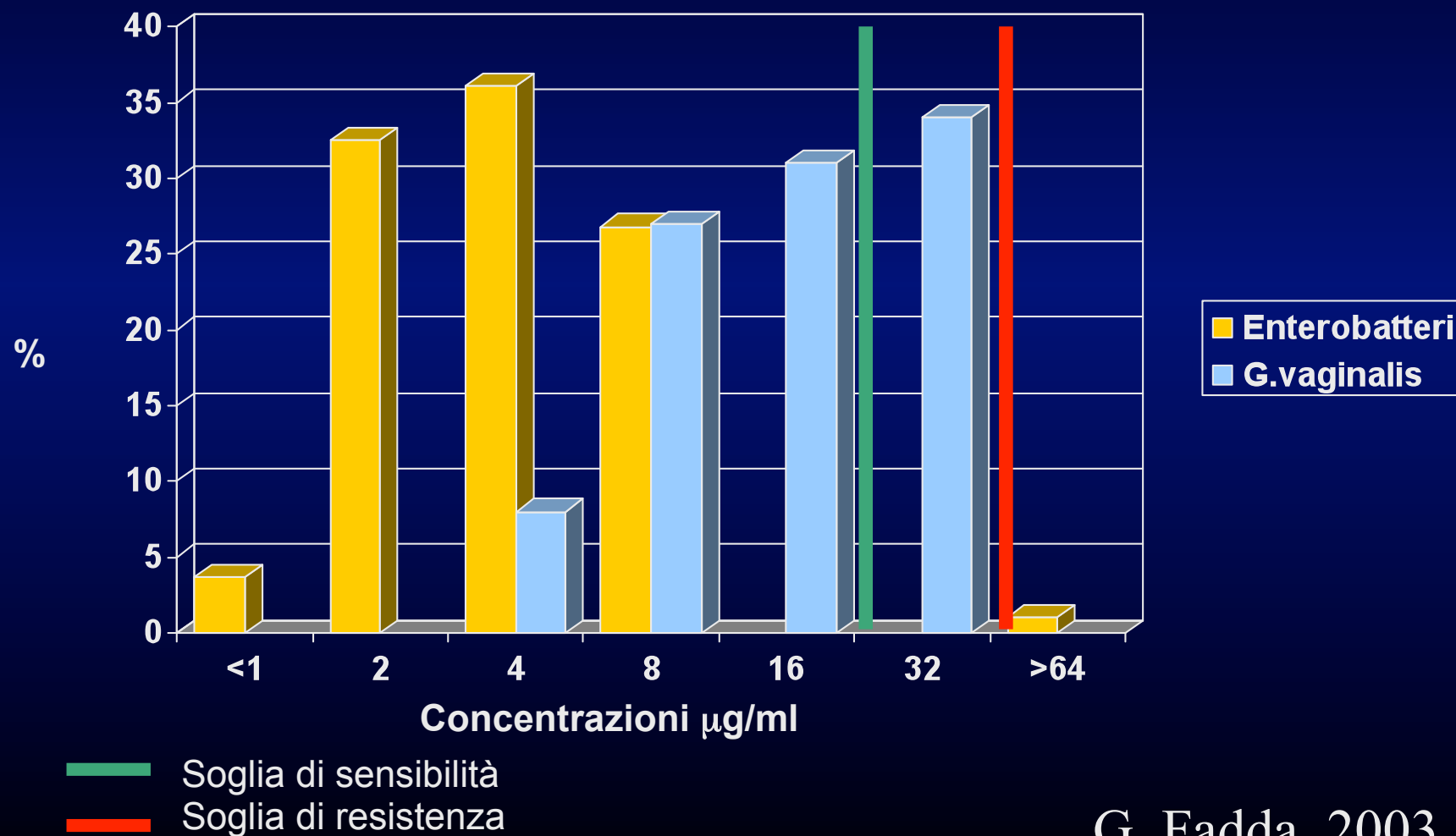
— Soglia di sensibilità
— Soglia di resistenza

G. Fadda, 2003

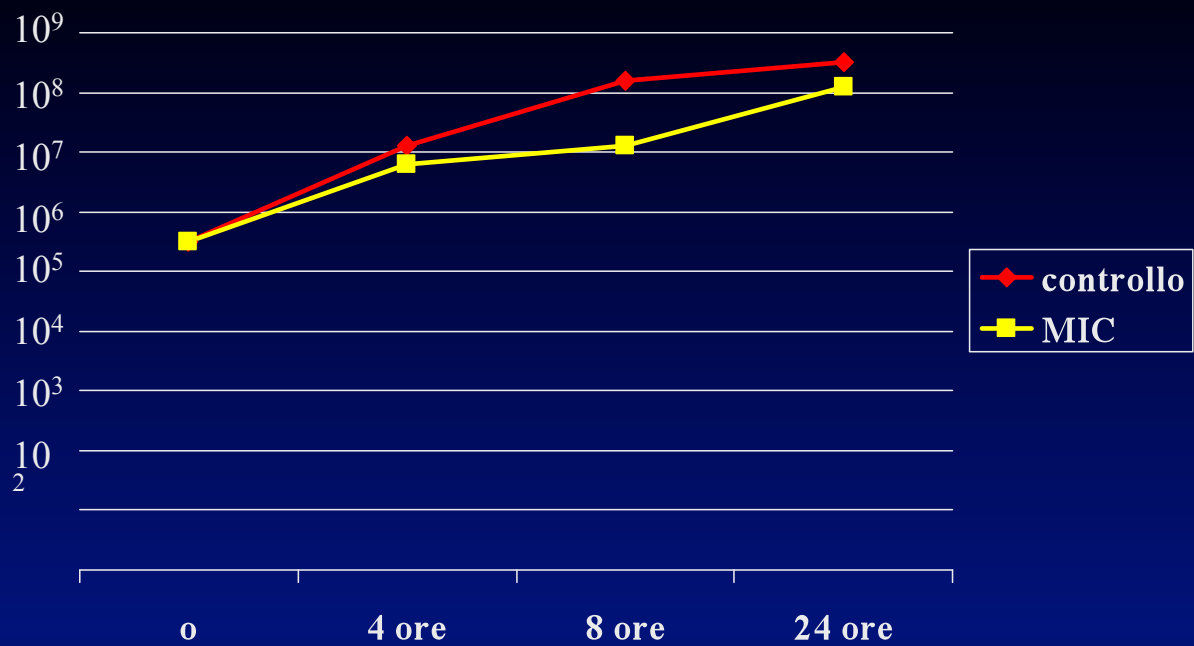
Sensibilità al cloramfenicolo di 160 *Enterobacteriaceae* e 100 *G.vaginalis*



Sensibilità alla kanamicina di 160 *Enterobacteriaceae* e 100 *G.vaginalis*

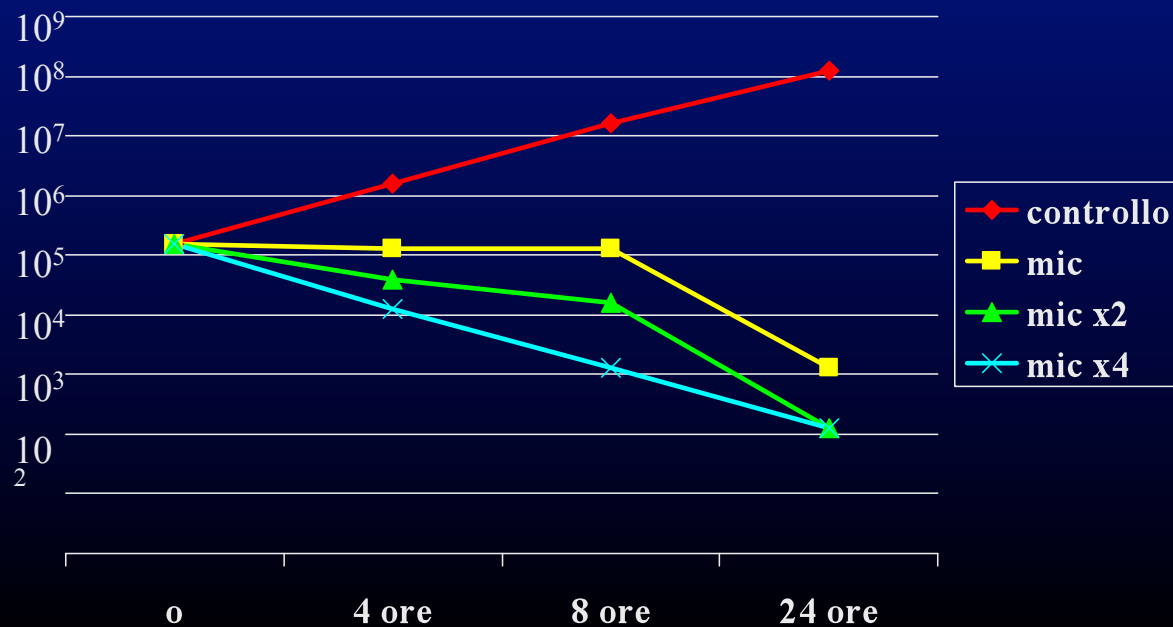


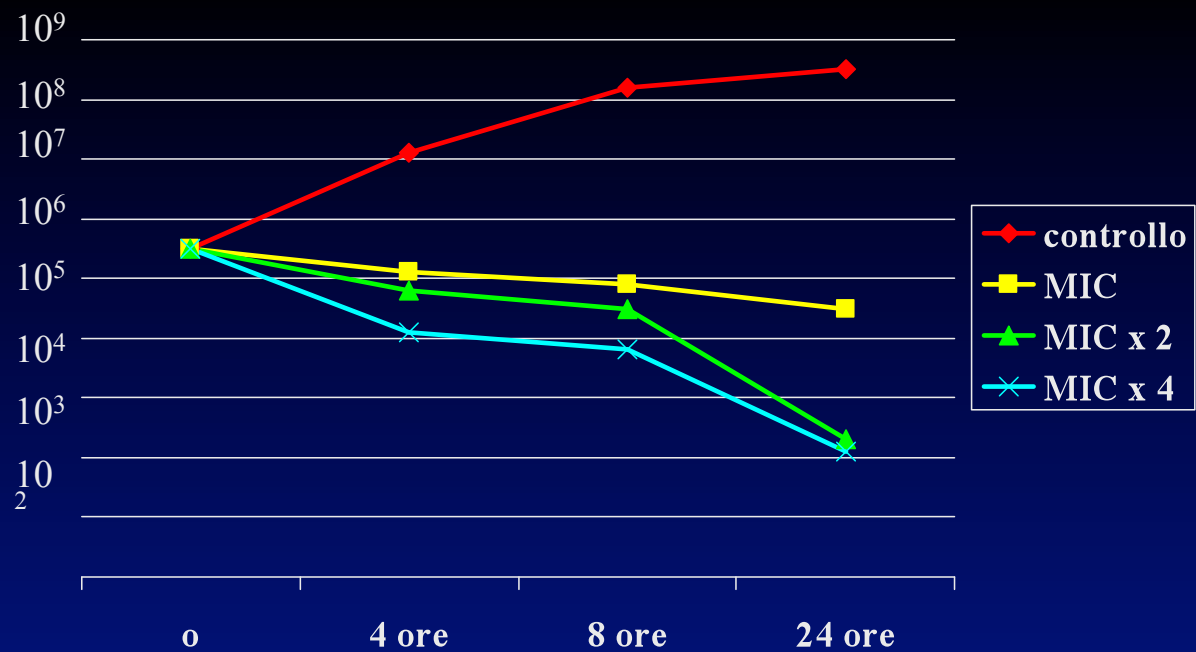
G. Fadda, 2003



**CURVA KILLER della
CLINDAMICINA
verso *E. coli*
(MIC= >256 mcg/ml)**

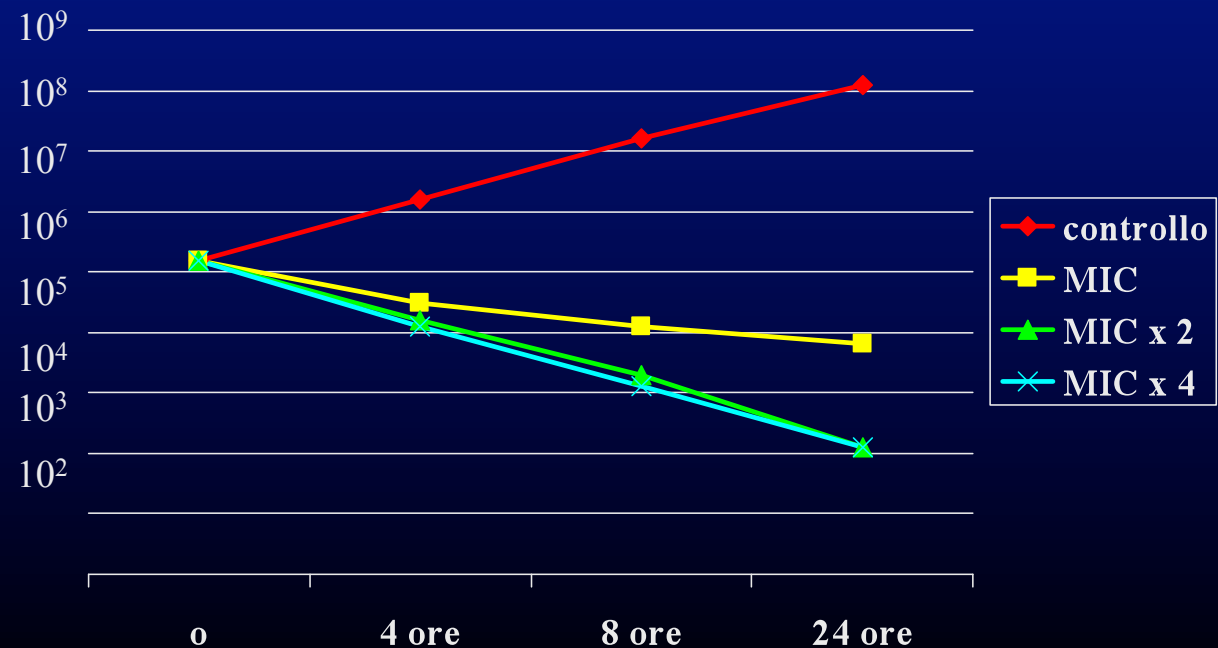
**CURVA KILLER della
CLINDAMICINA
verso *G. vaginalis*
(MIC= 0.016 mcg/ml)**



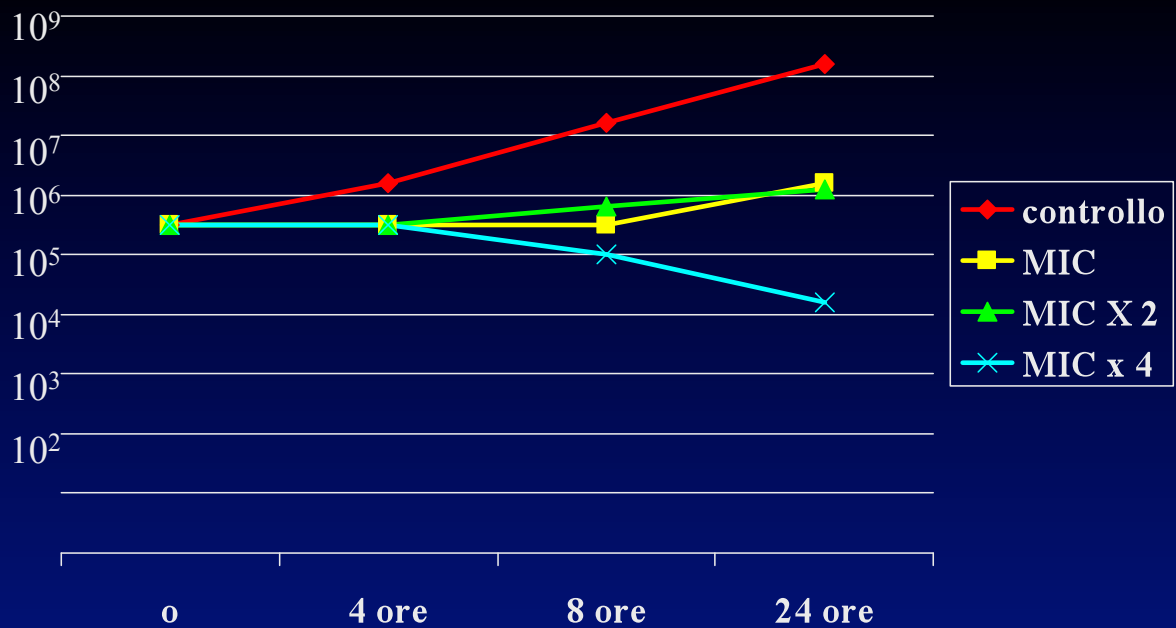


**CURVA KILLER del
 CLORAMFENICOLO
 verso *E. coli*
 (MIC= 8 mcg/ml)**

**CURVA KILLER del
 CLORAMFENICOLO
 verso *G. vaginalis*
 (MIC= 0.25 mcg/ml)**

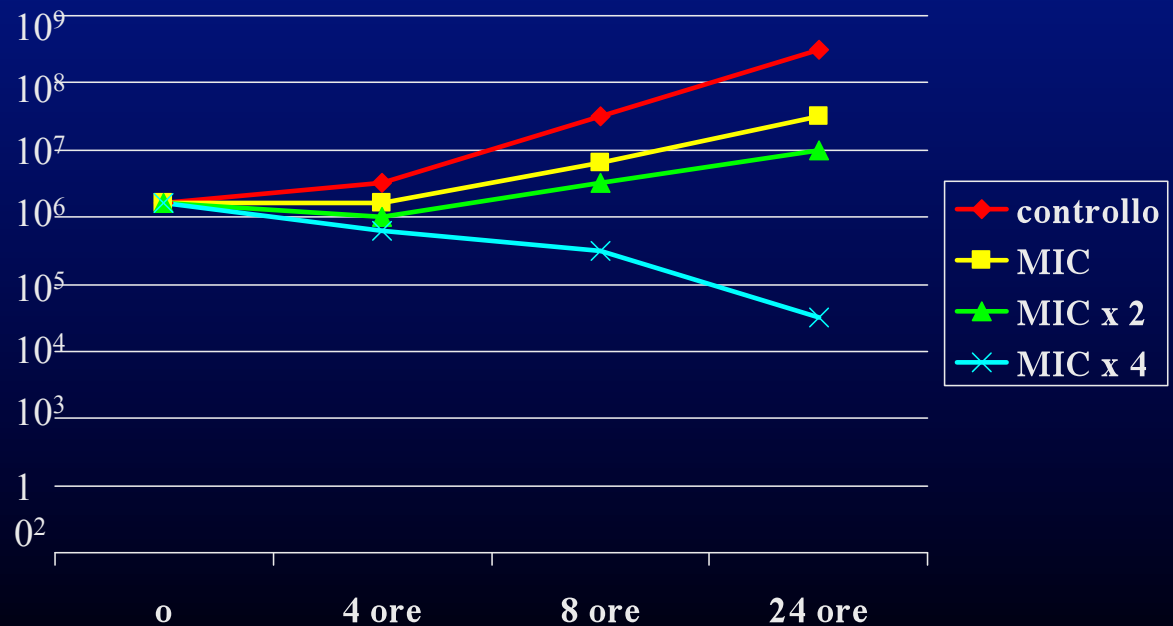


G. Fadda, 2003

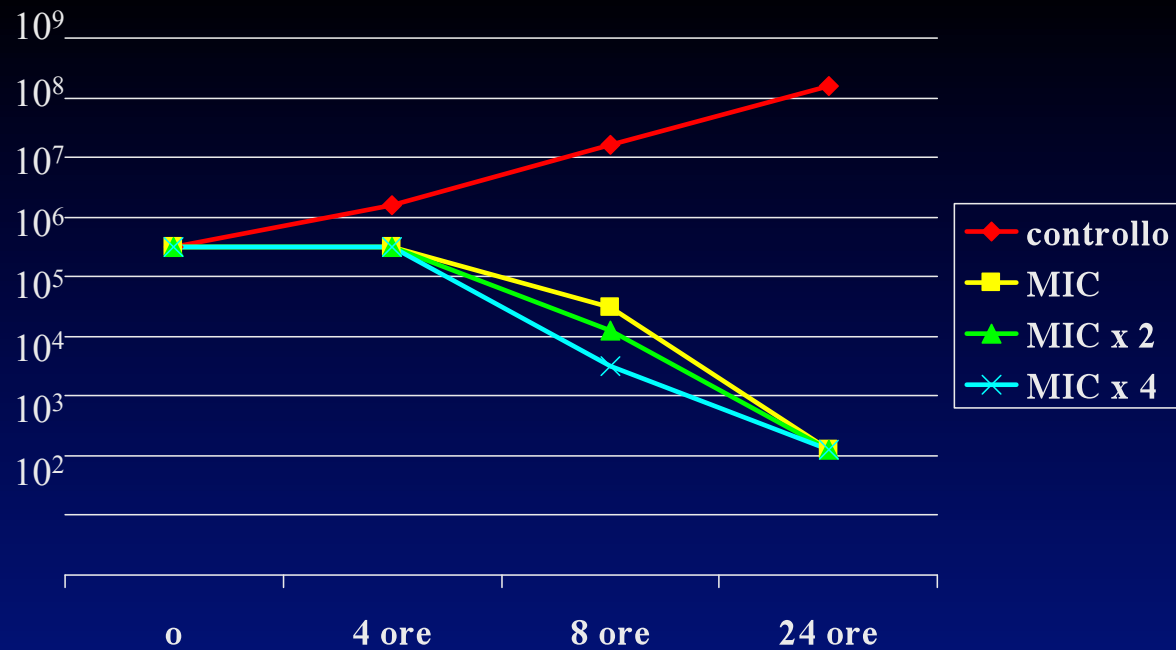


CURVA KILLER
della
TETRACICLINA
verso *E. coli*
(MIC= 2 mcg/ml)

CURVA KILLER della
TETRACICLINA
verso *G. vaginalis*
(MIC= 0.38 mcg/ml)

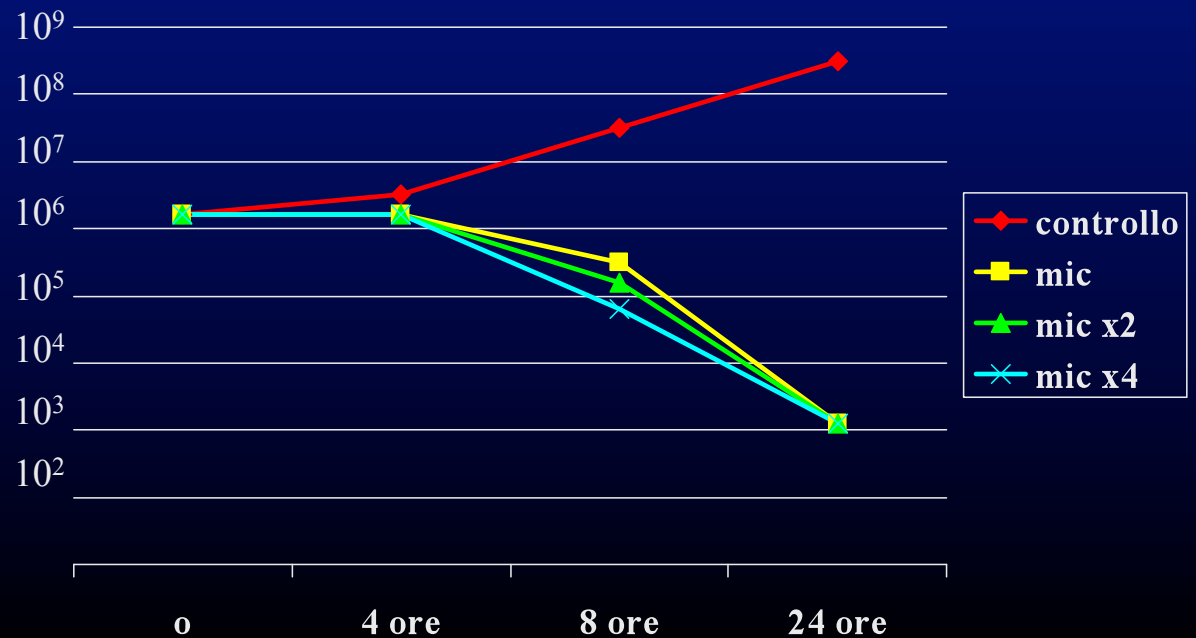


G. Fadda, 2003



**CURVA KILLER della
KANAMICINA
 verso *E. coli*
 (MIC= 4 mcg/ml)**

**CURVA KILLER della
KANAMICINA
 verso *G. vaginalis*
 (MIC= 16 mcg/ml)**



G. Fadda, 2003

Kanamicina

- meccanismo d'azione: inibizione della sintesi proteica
- una rapida azione battericida, concentrazione dipendente (più alta è la concentrazione più velocemente si ha effetto battericida)
- un notevole effetto post-antibiotico, ovvero una persistente attività antibatterica residua anche quando la concentrazione scende al di sotto della minima concentrazione inibente
- scarso assorbimento a livello delle mucose gastrointestinale e vaginale
- Attivo nei confronti di Gram negativi aerobi (Enterobatteri, *Haemophilus*, *Neisserie*, *Gardnerella*), ed alcuni Gram positivi (stafilococchi)
- Inattivo nei confronti di *Pseudomonas*, streptococchi, enterococchi, clostridi e lattobacilli

Studio clinico/microbiologico

Dip. Scienze Microbiologiche e Ginecologiche

Università di Catania (2002)

Scopo dello studio:

- **caratterizzare dal punto di vista microbiologico e clinico un campione di donne affette da infezioni vaginali non scrivibili a vaginiti specifiche o a vaginosi batterica**
- **dimostrare la efficacia di una terapia topica mirata**

Disegno dello studio:

Monocentrico, randomizzato, controllato vs. farmaco attivo

- Prodotto in studio: KANAMICINA , ovuli vaginali da 100 mg
- Farmaco di controllo: MECLOCICLINA, ovuli vaginali da 35 mg
- Posologia: un ovulo al giorno per 6 giorni
- Dimensione del campione: 30 donne affette da vaginiti non classificabili come vaginosi, candidiasi o trichomoniasi

Metodologia dello studio

Definizione dei parametri diagnostici:

Nell'ambito delle routinarie indagini diagnostiche del Dipartimento di Scienze Microbiologiche e Ginecologiche dell'Università di Catania, sono state selezionate n. 30 donne affette da infezioni vaginali, in cui non era possibile porre diagnosi di vaginite specifica (*T. vaginalis* e *Candida spp.*) o di vaginosi batterica.

In tali soggetti è stata formulata una diagnosi di "vaginite aerobica" sulla base dei seguenti parametri :

- 1. Abbondante leucorrea giallastra di odore sgradevole**
- 2. Negatività al KOH test**
- 3. Valori di pH superiori a 5.5**
- 4. Presenza di numerosi leucociti all'esame colpocitologico**
- 5. Lactobacillary grades (LBG): IIa, IIb and III**
- 6. Isolamento di batteri "fecali"**



LBG: criterio di valutazione secondo Donders et al. 2002

Grado 1: flora normale

predominanza di lactobacilli

scarsissima presenza di cocci

Grade 2: flora intermedia

diminuizione della flora lactobacillare

presenza di altri batteri

Grade 3: flora amormale

assenza di lactobacilli

presenza di numerosi altri batteri

Metodologia dello studio

Scelta terapeutica:

Tra gli antibiotici somministrabili per via intravaginale, escludendo **metronidazolo** e **clindamicina** (classicamente mirate ad infezioni da germi anaerobi) abbiamo voluto confrontare in un gruppo di 30 donne con diagnosi di vaginite aerobica la efficacia e la tollerabilità di due prodotti in commercio in Italia in formulazione ovuli vaginali contenenti due antibiotici mirati : un aminoglicoside (**kanamicina**) ed una tetraciclina (**meclociclina**).

Metodologia dello studio

- In ordine cronologico di arruolamento le pazienti venivano alternativamente trattate con Kanamicina o con Meclociclina
- La valutazione della efficacia terapeutica veniva effettuata sia alla prima visita di controllo (7[^]-8[^] giornata) che alla seconda visita di controllo (13[^]-16[^] giornata)
- La guarigione era dimostrata dalla normalizzazione dei segni e sintomi (leucorrea, dispareunia, prurito, arrossamento..) e dell'esame colpocitologicobatteriologicalo (leucociti e LBG).
- La valutazione microbiologica, basata sull'esame microscopico e colturale, teneva conto sia della eradicazione dei patogeni (al primo controllo) sia del ripristino dell'omeostasi vaginale (al secondo controllo)

RISULTATI 1:

CONSIDERAZIONI SULLA VAGINITE AEROBICA

L'analisi dei segni e sintomi clinici evidenziati nel campione in esame, ha mostrato l'esistenza di gradi diversi di vaginite aerobica:

- 1) una forma moderata in cui parametri quali arrossamento, prurito, bruciore e dispareunia sono assenti o di lieve entità;**
- 2) una forma più grave caratterizzata da leucorrea abbondante e sintomatologia più evidente.**

In più del 50% dei casi inoltre si riscontrava un valore di pH superiore a 6 e un LGB pari a III.

RISULTATI 1:

CONSIDERAZIONI SULLA VAGINITE AEROBICA

L'esame colturale ha infine dimostrato la costante presenza di batteri aerobi provenienti dal serbatoio rettale:

Tra le enterobatteriaceae il patogeno maggiormente isolato (da solo o in associazione con enterococchi) è risultato E.coli, mentre trascurabile è stato il reperimento di altri microrganismi, che quindi non ci sembrano correlabili alla vaginite aerobica.

Da rilevare inoltre nel nostro campione una percentuale di isolamento di S.agalactiae decisamente più bassa di quella riscontrata da Donders, quasi corrispondente alla quota di isolamento vaginale in donne sane nella nostra popolazione

RISULTATI 2: CLINICO/MICROBIOLOGICI

- Al primo controllo, la percentuale di normalizzazione dei segni e sintomi era elevata indipendentemente dal tipo di trattamento nei casi di vaginite aerobica di grado moderato, mentre una maggiore efficacia della kanamicina era dimostrabile nel gruppo di donne con vaginite aerobica grave.
- Tale differenza era ancora di più evidente al 2^o controllo quale diretta correlazione con il ripristino dell'omeostasi vaginale documentato dalla normalizzazione dei valori di pH vaginale e dalla presenza di lattobacilli (LBG I).

RISULTATI 2: CLINICO/MICROBIOLOGICI

- La eradicazione del/dei patogeni provenienti dal serbatoio rettale è stata completa nel gruppo di trattamento con kanamicina per tutte le enterobacteriaceae.
- La prevedibile scarsa attività sugli enterococchi è da notare come, con il ripristino dell'omeostasi vaginale, l'attività della flora lattobacillare abbia contrastato il mantenimento di tali germi a livello vaginale, così come dimostrato nel 2[^] controllo.

CONSIDERAZIONI FINALI

- **I risultati ottenuti, anche se sicuramente da verificare in un campione di popolazione più ampio, sono sufficienti a dimostrare la validità del trattamento con kanamicina per via intravaginale.**
- **Tale antibiotico infatti associa ad una elevata attività nei confronti di batteri Gram negativi a provenienza intestinale (specialmente E. coli) la naturale resistenza verso i lattobacilli, riducendo notevolmente il rischio di superinfezioni micotiche dovute ad un ulteriore aggravamento del dismicrobismo vaginale presente nelle donne affette da vaginiti aerobiche.**
- **La formulazione topica infine, pur mantenendo idonee concentrazioni in situ, permette una migliore safety grazie al basso l'assorbimento sistemico.**

KANAMICINA

Vantaggi di un trattamento per via intravaginale

- Inefficacia verso i lattobacilli: rapido ripristino dell'ecosistema microbico vaginale (Charteris e coll. 2000) evitando il rischio di sovrainfezioni micotiche
- Efficacia terapeutica nelle forme batteriche complicate da opportunisti (*Enterobacteriaceae*)
- Elevate concentrazioni *in situ*, maggiori di quelle che si utilizzano *in vitro* (Lacy e coll. 1998)
- Possibilita' di associazione con metronidazolo nelle forme complicate da anaerobi

VAGINITI: origine e frequenza

VAGINITI INFETTIVE COMUNI

Vaginosi batterica (40 – 50%)

Vulvovaginite micotica (25 – 50%)

Vaginite da Trichomonas (15 – 20%)

VAGINITI INFETTIVE NON COMUNI

Vaginiti streptococciche

Vaginiti stafilococciche

Vaginiti batteriche secondarie

VAGINITI NON INFETTIVE

Vaginiti allergiche

Vaginiti atrofiche

Vaginiti traumatiche

Vaginiti desquamative

VAGINITI: origine e frequenza

VAGINITI INFETTIVE :

Vulvovaginite micotica (25 – 50%)

Vaginite da Trichomonas (15 – 20%)

Vaginite batterica:

Vaginosi batterica (40 – 50%)

Vaginite aerobica (VED) ????

VAGINITI NON INFETTIVE

Vaginiti allergiche

Vaginiti atrofiche

Vaginiti traumatiche

Vaginiti desquamative