

## Il trattamento "short course" della candidosi vulvovaginale acuta: studio comparativo tra il fluconazolo ed il fenticonazolo intravaginale

F. MURINA <sup>1</sup>, A. GRAZIOTTIN <sup>2</sup>, R. FELICE <sup>1</sup>, S. DI FRANCESCO <sup>1</sup>, V. MANTEGAZZA <sup>1</sup>

SHORT-COURSE TREATMENT OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS: COMPARATIVE STUDY OF FLUCONAZOLE AND INTRA-VAGINAL FENTICONAZOLE

<sup>1</sup>Servizio di Patologia Vulvare, Ospedale Vittore Buzzi, Università di Milano, Milano, Italia

<sup>2</sup>Centro di Ginecologia, Ospedale San Raffaele Resnati, Milano, Italia

**Aim.** The aim of this paper was to compare the efficacy of fluconazole 150 mg and intra-vaginal fenticonazole 600mg in short-course treatment of the acute episode of vulvovaginal candidiasis (VVC).

**Methods.** In a prospective study, 80 patients with clinical and mycological (SavvyCheck™ test) confirmed VVC were enrolled and divided randomly in two groups. Forty patients received oral fluconazole (150 mg), whereas 40 patients received intra-vaginal tablet fenticonazole (600 mg). Two sequential doses of azole agents were given 3 days apart (short-course treatment). Second and third visits were done for all patients seven and 30±5 days after treatment.

**Results.** At the second visit, 31 patients (77.5%) were cured clinically (Sobel score <4) in fluconazole group and 32 patients (80%) in fenticonazole group (P=0.876). The vulvovaginal pruritus was reduced in lower time in fenticonazole patients than in fluconazole group (mean 2.3 days versus 4.5 days, P=0.047). At the third visit, three patients in fluconazole group and two patients in fenticonazole group had clinical sign of VVC.

**Conclusion.** Fluconazole and intravaginal fenticonazole are both effective to cure symp-

toms of VVC but fenticonazole appears to reduce the pruritus in less time

Key words. Candidiasis, vulvovaginal - Fluconazole - Fenticonazole - *Candida albicans*.

Il 70-75% circa delle donne, in particolare in età fertile, sperimenta almeno una volta nella propria vita un'infezione vulvo-vaginale da *Candida* ed il 40-50% di queste va incontro ad una recidiva <sup>1</sup>. La maggior parte delle infezioni sono caratterizzate dalla *Candida Albicans*, isolata nell'85-95% degli esami colturali <sup>1</sup>; varianti meno frequenti di *Candida* sono associate ad infezioni in particolari sottopopolazioni di pazienti.

Nelle donne diabetiche la *Candida glabrata* e *tropicalis* sono presenti in quantità significativamente più elevate rispetto alle donne non diabetiche.

La *Candida* raggiunge il lume vaginale prevalentemente attraverso l'area perianale; qui tende a colonizzarsi caratterizzando una fase avirulenta come commensale vaginale <sup>2</sup>.

La colonizzazione richiede l'adesione alle cellule dell'epitelio vaginale; l'infezione si realizza quando l'adesione si trasforma in penetrazione ed invasione nel rivestimento

Pervenuto il 18 gennaio 2012.  
Accettato il 20 gennaio 2012.

Autore di contatto: Filippo Murina, Ospedale Vittore Buzzi I, Via Castelvetro 32, Milano, Italia.  
E-mail: filippomurina@tin.it

della vagina, mediante il rilascio di enzimi proteolitici e tossine <sup>3</sup>.

Il passaggio da commensalismo a candidiasi sintomatica avviene per un'alterazione dell'equilibrio tra i meccanismi di difesa dell'ospite e l'aumentata aggressività /virulenza del germe.

Una moderna classificazione identifica due malattie diverse coinvolgenti la candida in sede vulvovaginale: una forma acuta con eventuali recidive occasionali (VVC) ed una forma ciclica con frequenti recidive a cadenza circa mensile (>4 episodi annuali) <sup>4</sup>.

La prima è legata sia ad un eccesso di crescita del micete, sia ad un incremento della sua aggressività; alla base di questo processo si evidenzia un meccanismo di immunosoppressione.

La forma ciclico-ricorrente è invece definibile come una dermatite allergico-irritativa conseguente ad una reattività a piccole quote di *Candida Albicans* in soggetti geneticamente predisposti.

Il prurito e la leucorrea sono elementi tipici della VVC, malgrado ciò questi non devono essere considerati elementi specifici e sufficienti a porre diagnosi di infezione da candida; in particolare il prurito è un criterio predittivo dell'infezione solo nel 38% delle pazienti <sup>5</sup>.

L'esame colturale non è da considerare obbligatorio, in quanto l'associazione di elementi clinici, una valutazione con esame a fresco (evidenza di pseudoife e di miceli) e la misurazione del pH (4,0-4,5) sono sufficienti a porre una corretta diagnosi.

Le linee guida della Infectious Disease Society of America (IDSA) raccomandano i derivati azolici e triazolici come trattamento di prima linea per la gestione delle infezioni vulvovaginali acute da *Candida* consentendo una risoluzione sintomatologica in circa l'85% dei casi, anche quando si trattino le recidive occasionali <sup>6</sup>.

Non esistono evidenze di superiorità di una formulazione antimicotica topica rispetto ad un'altra, come pure di un particolare principio attivo <sup>7</sup>.

Esiste l'evidenza di una simile efficacia dei preparati orali rispetto a quelli topici nel trattamento delle VVC <sup>8</sup>.

Non sono state riscontrate consistenti differenze tra l'utilizzo di regimi posologici con singole o multiple dosi (3-14 giorni) di principio attivo, anche se i trials disponibili non sono facilmente comparabili e non prendono in esame i tempi medi di remissione dei sintomi <sup>7</sup>.

Una terapia in singola dose è oggi considerata di prima scelta nelle VVC di lieve o media gravità <sup>9</sup>.

In quadri severi o con recidive sporadiche, una dose ripetuta di farmaco a breve termine dopo 3 giorni (short therapy) consente di ottenere gli stessi risultati di un terapia di maggior durata (7-10 giorni) <sup>9</sup>.

Obiettivo del presente studio è stato quello di confrontare l'efficacia di un trattamento con fluconazolo 150 mg versus fenticonazolo ovuli vaginali da 600 mg, in modalità short therapy nel trattamento della candidosi vulvo-vaginale acuta (VVC) o nelle recidive occasionali.

## Materiali e metodi

Sono state incluse nello studio 80 pazienti affette da VVC, definita dalla presenza di uno score sintomatologico di Sobel  $\geq 4$ , oltre alla positività immunologica di anticorpi anti-*Candida* nelle secrezioni vaginali tramite sistema SavvyCheck™.

Lo score di Sobel, strumento per quantificare la severità dei disturbi vulvo-vaginali, valuta elementi quali il prurito, l'eritema, il bruciore e l'edema graduandoli in modo semiquantitativo come: 0 (assente), 1 (lieve), 2 (moderato) o 3 (severo) (10).

Il SavvyCheck™ evidenzia, in modo semiquantitativo, la quota di antigeni anti-*Candida* nel secreto vaginale, attraverso l'interazione con anticorpi specifici inglobati in particelle di latex presenti nel dispositivo.

Il trattamento è consistito nell'assunzione di fluconazolo 150 mg in singola somministrazione ripetuto dopo 3 giorni *versus* l'inserimento in vagina di 1 ovulo di fenticonazolo 600 mg ripetuto dopo 3 giorni.

Una valutazione clinico-micologica (SavvyCheck™) è stata eseguita a 7 gior-

TABELLA I. — *Caratteristiche demografiche delle pazienti.*

	Fluconazolo 150 mg+150 mg	Fenticonazolo 600 mg+600 mg
Numero di pazienti	40	40
Età mediana (anni)	26	25
Assunzione di estroprogestinici	15	17
Score di Sobel (mediana)	6	6

TABELLA II. — *Efficacia clinica della terapia.*

	Fluconazolo 150 mg+150 mg	Fenticonazolo 600 mg+600 mg	Significatività statistica
Giorno 7 dall'inizio della terapia			
Responders	28 (70%)	29 (72,5%)	P=0,364
Migliorate	3 (7,5%)	3 (7,5%)	P=0,902
No-responders	9 (22,5%)	8 (20%)	P=0,876
Tempo medio riduzione prurito >50% (gg)	4,5	2,3	P=0,047
Giorno 30 dall'inizio della terapia			
Assenza recidiva	37 (92,5%)	38 (95%)	P=0,866
Recidiva	3 (7,5%)	2 (5%)	P=0,876

ni dall'inizio della terapia. Non sono state inserite nello studio donne in gravidanza, diabetiche, con pH vaginale >4.5 o che avevano utilizzato antimicotici orali e/o topici nella settimana precedente l'inizio dello studio.

La randomizzazione nel gruppo fluconazolo od in quello fenticonazolo, è avvenuta tramite una lista numerica generata da un computer.

Sono state definite responders le pazienti che hanno presentato una risoluzione dei sintomi pari ad uno score di Sobel  $\leq 2$ ; migliorate invece sono state classificate le donne con una riduzione dello score di almeno il 50% rispetto al valore basale. Le pazienti che a 7 giorni dall'inizio della cura hanno evidenziato una persistenza dello score di Sobel  $\geq 4$  sono state considerate come no-responders.

Le pazienti responders e migliorate sono state rivalutate a  $30 \pm 5$  giorni dall'inizio della terapia (score di Sobel).

#### Analisi statistica

Le analisi statistiche sono state calcolate tramite il software Microsoft Excel versione 2007.

Le variabili utilizzate (medie, deviazioni standard e percentuali) sono state analizza-

te attraverso l'uso del test *t* di student, e la significatività statistica è stata considerata ad un valore di  $P < 0,05$ .

#### Risultati

Tutte le 80 pazienti reclutate hanno soddisfatto i criteri d'inclusione e pertanto sono state randomizzate nei due gruppi, rispettivamente 40 in quello fluconazolo e 40 in quello fenticonazolo.

Le caratteristiche demografiche della popolazione selezionata sono riassunte in Tabella I.

Il 77,5% delle pazienti che ha utilizzato il fluconazolo e l'80% di quelle che hanno inserito in vagina il fenticonazolo hanno risposto positivamente al trattamento senza una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, come pure il tasso di recidiva a  $30 \pm 5$  giorni è stato simile nei due regimi terapeutici (fluconazolo 7,5% *versus* fenticonazolo 5%) (Tabella I).

Il prurito vulvo-vaginale si è ridotto in modo statisticamente significativo in un tempo minore nel gruppo di pazienti che hanno utilizzato il fenticonazolo (media 2,3 giorni) rispetto alle donne che hanno assunto la terapia orale con fluconazolo (media 4,5 giorni).

La presenza di antigeni anti-candida valutata tramite test rapido con SavvyCheck™ nelle pazienti responders e migliorate si è mantenuta positiva nel 40% delle donne trattate con fluconazolo rispetto al 27.5% di quelle che hanno inserito in vagina il fenticonazolo.

Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati e nessuna paziente appartenente ai due gruppi ha dovuto sospendere il trattamento per la presenza di effetti collaterali severi.

Tre donne hanno lamentato nausea transitoria dopo l'assunzione del fluconazolo, mentre due pazienti hanno evidenziato bruciore vaginale di breve durata dopo l'inserimento vaginale del fenticonazolo.

## Discussione

Lo studio ha confermato l'elevata percentuale di efficacia derivante dall'uso di preparati azolici per la terapia della VVC, con un tasso massimo di risposta positiva pari all'80%.

L'assenza di differenze statisticamente significative conseguente all'uso del fluconazolo versus il fenticonazolo si è dimostrata in linea con una metanalisi di 17 studi che ha evidenziato una simile efficacia dei preparati orali rispetto a quelli topici nel trattamento delle VVC<sup>11</sup>.

La *Candida Albicans* può stimolare i recettori toll-like di tipo 2, implicati nei meccanismi di difesa dai microrganismi, provocando un up-regulation dell'interleukina (IL)-10 e dei linfociti-T CD4+ CD25+<sup>12</sup>. Inoltre la secrezione di proteasi acida favorisce l'adesione del micete alla parete vaginale con una successiva azione di chemiotassi mastocitaria.

Il risultato di questi processi è la liberazione in situ di alcune citochine quali l'IL-2, Tumor Necrosis Factor alfa (TNF $\alpha$ ) e l'Interleuchina 4 (IL-4) con conseguente prurito, edema ed eritema vulvare tipici della VVC.

Il fenticonazolo, agente antimicotico imidazolico ad ampio spettro, presenta una spiccata attività inibitoria della sintesi di proteasi acida da parte della *Candida albicans*, non osservata nei confronti di altri

principi attivi quali il fluconazolo ed il miconazolo.<sup>13</sup>

Questo elemento potrebbe spiegare la maggior rapidità d'azione nei confronti del prurito osservata nel nostro studio nelle pazienti utilizzatrici del fenticonazolo vaginale, unico aspetto differenziante in modo significativo la risposta ai due regimi di cura.

È stata dimostrata, inoltre, una spiccata attività antiinfiammatoria per il sertaconazolo topico, imidazolico molto affine al fenticonazolo.

Il sertaconazolo, paradossalmente, attiverebbe una proteina pro-infiammatoria (p38) col risultato di indurre un rilascio locale di di prostaglandine E2 (PGE2).

Le PGE2 agirebbero sui linfociti, mediante recettori specifici, andando a regolare negativamente i geni delle citochine infiammatorie, inibendone il rilascio<sup>14</sup>.

Le caratteristiche di un episodio di VVC possono essere differenti in relazione all'intensità della sintomatologia, all'eziologia microbiologica ed a fattori legati all'ospite.

L'utilizzo di agenti imidazolici in singola dose od in short therapy consentono di risolvere la VVC nell'80-90% dei casi; ciononostante le percentuali d'insuccesso, come pure il tasso di recidiva a breve termine, sembrano essere più consistenti in caso di forme severe od in presenza di *Candida non-albicans*, nella quale è noto esserci una ridotta sensibilità agli imidazolici.

La presenza di forme di *Candida non-albicans* è rilevabile in circa il 5% delle VVC, e correlata a particolari condizioni dell'ospite quali immunodepressione e diabete.

Risulta pertanto evidente come la severità dell'episodio di vaginite è l'elemento preponderante nella scelta del farmaco e del regime posologico da utilizzarsi.

Il fluconazolo nella dose di 150 mg in "short therapy", ossia con una dose ripetuta dopo 72 ore dalla precedente, si è dimostrato efficace anche nelle forme di VVC di severa entità grazie alla sua lunga emivita (fino a 5 giorni).

Inoltre, l'elevata tollerabilità che aveva limitato in passato l'uso di antimicotici orali quali il ketonazolo, lo pone quale farmaco di riferimento nel trattamento a lungo ter-



mine delle forme di candidosi ciclico-ricorrente<sup>10</sup>.

L'ovulo di fenticonazolo, una volta dissolto nel lume vaginale, tende a formare una sorta di pellicola che aderendo alla parete crea un effetto depot, con il mantenimento dei livelli di principio attivo più a lungo nel tempo.

Inoltre, la dose di 600mg consente di incrementarne ulteriormente l'emivita, con un effetto simile a quanto riscontrato con il fluconazolo<sup>15</sup>.

Riteniamo che l'adozione di un regime di short therapy (dose ripetuta dopo 3 giorni) possa essere lo schema posologico ottimale, come confermato dai risultati positivi del nostro studio.

L'approccio alla VVC è sovente empirico e frutto di automedicazione, quindi garantire la permanenza del principio attivo in sede vaginale per un periodo di tempo sufficiente, consente di trattare in modo adeguato i casi severi e di ridurre l'incidenza di recidive nelle forme meno rilevanti.

Il ruolo dell'esame colturale nella diagnosi di VCC è dibattuto. Il 20% circa delle donne presenta una positività alla Candida al tampone vaginale in assenza di sintomi, mentre il 15% circa delle forme di candidosi ricorrenti presenta esami colturali negativi<sup>11</sup>.

Nel nostro studio si è scelto di utilizzare un test rapido immunologico valutato sulle secrezioni vaginali (SavvyCheck™).

Il test ha dimostrato in comparazione all'esame colturale una sensibilità del 93%, una specificità del 95% con un valore predittivo negativo pari al 97%<sup>16</sup>.

Spunto di riflessione è la persistenza di una positività del test rapido immunologico nel 27,5% delle pazienti trattate con fenticonazolo e del 40% di quelle trattate con fluconazolo, pur in una sostanziale remissione della sintomatologia.

È verosimile che la risoluzione sintomatologia della VCC sia correlata al ripristino della quota di candida propria di una condizione di commensalismo.

Pertanto i sintomi possono presentarsi per la crescita del micete oltre una determinata soglia che appare variabile da soggetto a soggetto, talora superiore al cut-off di positività del test immunologico.

Questo pone l'accento sulla necessità di porre diagnosi di VCC non sulla base della positività di un esito laboratoristico, ma derivante dall'integrazione di più elementi: clinici (score di Sobel) e strumentali (valutazione ph vaginale, es. microscopico a fresco delle secrezioni vaginali, ed ev. test rapido immunologico).

Il nostro studio può avere come limite il non elevato follow-up; ciononostante i risultati ottenuti fanno ulteriore chiarezza sulla gestione della VCC, la cui terapia non deve essere casuale ma legata a specifici schemi di cura.

## Conclusioni

Nella scelta terapeutica della VCC è necessario scegliere un preparato efficace, rapido e molto ben tollerato.

I nostri risultati confermano l'equivalente efficacia della terapia orale con fluconazolo a 150 mg versus quella intravaginale con fenticonazolo 600 mg in ovuli; anche se il fenticonazolo ha risolto il prurito più rapidamente, verosimilmente grazie a peculiari proprietà antiinfiammatorie oltre che antimicotiche.

Il regime posologico di short therapy appare essere il più adeguato per avere efficacia anche nelle forme più severe.

## Riassunto

**Obiettivo.** Obiettivo del presente studio è stato quello di confrontare l'efficacia di un trattamento con fluconazolo 150 mg versus fenticonazolo ovuli vaginali da 600 mg, in modalità short therapy nel trattamento della candidosi vulvo-vaginale acuta (vulvo-vaginal candidosis, VVC).

**Metodi.** Ottanta pazienti affette da VCC con conferma clinico-micologica (SavvyCheck™ test) sono state arruolate in uno studio prospettico e randomizzate in due gruppi: 40 hanno utilizzato del fenticonazolo 600 mg intra-vaginale e 40 hanno assunto del fluconazolo 150 mg per via orale. Sono state prescritte due dosi sequenziali dei farmaci antimicotici a 72 ore di distanza (short-course treatment). È stata eseguita una seconda e terza visita dopo 7 e dopo 30±5 giorni dalla fine del trattamento.

**Risultati.** Trentun pazienti (77.5%) del gruppo

fluconazolo e 32 (80%) del gruppo fenticonazolo hanno risposto positivamente (score di Sobel <4) dopo 7 giorni dalla fine della terapia. Il prurito vulvo-vaginale si è ridotto in un tempo minore nelle pazienti che hanno assunto il fenticonazolo rispetto a quelle del gruppo fluconazolo (media 2,3 giorni versus 4,5 giorni,  $P=0,047$ ). Tre pazienti del gruppo fluconazolo e due del gruppo fenticonazolo hanno avuto una recidiva dopo  $30 \pm 5$  giorni dalla fine del trattamento.

**Conclusioni.** Il fluconazolo orale ed il fenticonazolo intra-vaginale hanno la stessa efficacia nel risolvere i sintomi della VVC ma il fenticonazolo reduce il prurito in un minor tempo.

Parole chiave. Candidosi vulvo-vaginale - Fluconazolo - Fenticonazolo - *Candida albicans*.

### Bibliografia

1. Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis. *Lancet* 2007;369:1961-71.
2. Bertholf ME, Staff ord MJ. Colonization of *Candida albicans* in vagina, rectum, and mouth. *J Fam Pract* 1983;16:919-24.
3. Sobel JD. Candida vulvovaginitis. *Semin Dermatol* 1996;15:17-28.
4. Graziottin A, Murina F. The therapeutic challenge of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Minerva Ginecol* 2010;62(6-Suppl 1):1-12.
5. Anderson MR, Klink K, Cohrssen A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004;291:1368-79.
6. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ *et al*. Guidelines for the treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.
7. Reef SE, Levine WC, McNeil MM, Fisher-Hoch S, Holmberg SD, Duerr A *et al*. Treatment options for vulvovaginal candidiasis, 1993. *Clin Infect Dis* 1995;20(Suppl 1):S80-90.
8. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, Bond CM, Mollison JA, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush) (Review) *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002845
9. Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D *et al*. Treatment of complicated Candida vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:363-9.
10. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A *et al*. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004;351:876-83.
11. Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. *BJOG* 2002;109:85-95.
12. Netea M G, Suttmuller R, Hermann C, Van der Graaf CA, Van der Meer JW, van Krieken JH *et al*. Toll-like receptor 2 suppresses immunity against *Candida albicans* through induction of IL-10 and regulatory T cells. *J Immunol* 2004;172:3712-8.
13. Angiolella L, De Bernardis F, Bromuro C, Mondello F, Ceddia T, Cassone A. The effect of antimycotics on secretory acid proteinasi of *Candida albicans*. *J Chemother* 1990;2:55-61.
14. Sur R, Babad JM, Garay M, Liebel FT, Soauthal MD. Anti-inflammatory activity of sertaconazole nitrate is mediated via activation of a p38 COX-2-PGE2 pathway. *J Invest Dermatol* 2008;128:336-44.
15. Wiest W, Azzollini E, Ruffmann R. Comparison of single administration with an ovule of 600 mg fenticonazole versus a 500 mg clotrimazole vaginal pessary in the treatment of vaginal candidiasis. *J Int Med Res* 1989;17:369-72.
16. Dana M, Leshemc Y, Yeshayad A. Performance of a rapid yeast test in detecting *Candida* spp. in the vagina. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;67:52-5.