

Candida recidivante - Terza parte: Linee terapeutiche e di prevenzione

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano

Indice

| | | |
|--|------|---|
| Principi terapeutici: aspetti generali | pag. | 1 |
| Terapia della candidiasi vulvovaginale e vescicale | pag. | 1 |
| Sertaconazolo: indicazioni d'uso nel trattamento delle micosi superficiali in dermatologia e ginecologia | pag. | 2 |
| Prevenzione delle recidive | pag. | 4 |
| Come ci si può curare in gravidanza? | pag. | 4 |
| E se il pavimento pelvico è iperattivo? | pag. | 4 |
| L'importanza degli stili di vita | pag. | 5 |
| Nuove prospettive terapeutiche | pag. | 5 |
| Terapia e prevenzione multimodale della Candidiasi recidivante vulvovaginale: sintesi ragionata | pag. | 5 |
| Approfondimenti generali | pag. | 7 |
| Approfondimenti specialistici | pag. | 7 |
| Vestibolite vulvare e vulvodinia - Schede mediche disponibili sul sito della Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna | pag. | 8 |

Principi terapeutici: aspetti generali

Dal punto di vista pratico, **le linee guida della Infectious Disease Society of America (IDSA)** raccomandano gli azolici topici come trattamento di prima linea (Pappas et Al, 2004, 2009). Tuttavia, differenziano la candidiasi vaginale in forme:

- **non complicate**: interessano il 90% dei pazienti e sono caratterizzate da un'infezione da Candida Albicans di lieve o moderata intensità, che risponde bene al trattamento topico con azolici;

- **complicate**: interessano il rimanente 10%, sono caratterizzate da infezioni da Candida non-Albicans per la quale il trattamento con azolici è in genere inefficace.

Le più recenti linee guida (Pappas et Al, 2009) dedicano particolare attenzione alle **forme complicate**, in particolare di candidemia, di candida invasiva, di candidiasi neonatale, nonché alle **forme sistemiche**, più rare (per esempio candidiasi cronica disseminata, osteomielite da Candida, candidiasi cerebrale).

In questa sede ci limiteremo alla sintesi delle linee di terapia della **candidiasi vulvovaginale e vescicale**, utili nella pratica clinica ambulatoriale. Si rimanda al documento di Pappas et Al (2009) per gli approfondimenti della terapia nelle forme complicate.

Terapia della candidiasi vulvovaginale e vescicale

Nella **candidiasi acuta vaginale** da *Candida Albicans*, come si è detto, sono efficaci gli azolici (econazolo, clotrimazolo, miconazolo, ketoconazolo, sertaconazolo) (Pappas et Al, 2004, 2009) per via locale (in tavolette, ovuli o crema). In tal caso possono essere usati anche in gravidanza, in quanto caratterizzati da un bassissimo assorbimento (Arulkumaran et Al, 2001). Gli azolici sono ritenuti la prima scelta nella terapia empirica della vaginite da *Candida* non complicata (Richter et Al, 2005, Pappas et Al, 2004).

Il **sertaconazolo locale** è l'antimicotico in assoluto più efficace per controllare l'infiammazione e il prurito associati all'infezione da *Candida* (Liebel et Al, 2006; Wang et Al, 2006; Croxtall e Plosker, 2009).

L'uso di tavolette di acido borico vaginali per 14 giorni potenzia la risposta agli antimicotici orali nelle diabetiche.

In ambito ginecologico, la **terapia per via orale** è indicata nella candidiasi vaginale severa, in comorbilità con *Candida* intestinale, e/o nelle forme recidivanti (Sobel et Al, 2004; Pappas et Al, 2004, 2009). Il trattamento può essere effettuato con fluconazolo (150 mg o 200 mg, come più recentemente proposto), con dose singola (Goswami et Al, 2006), settimanale (Sobel et Al, 2004) o a dosi decrescenti (Donders et Al, 2008). Oppure iniziando con una terapia d'attacco, per 10-14 giorni, per esempio con fluconazolo 150 mg/giorno, e proseguendo poi con dose settimanale per 6 mesi (IA) (Pappas et Al, 2009) In alternativa, è efficace l'itraconazolo 100 mg (2 capsule al dì per tre giorni, ogni 15 giorni) o altri antimicotici, fino a tre-sei mesi di cura.

In particolare, il **fluconazolo** è considerato la terapia standard per le **candidiasi vaginali**, ma anche orofaringee ed esofagee (Pappas et Al, 2004, 2009). E' prontamente assorbito per via orale, con una biodisponibilità del 90% rispetto a quella ottenuta per via endovenosa. L'assorbimento non è modificato dal consumo di cibo, dal pH gastrico o da stati patologici intercorrenti. Tra i triazolici, il fluconazolo:

- ha **la massima penetrazione nel sistema nervoso centrale e nel vitreo**, per cui è la prima scelta in caso di infezione in queste sedi;
- raggiunge **concentrazioni nelle urine** che sono 10-20 volte superiori a quelle plasmatiche: rappresenta quindi un'ottima scelta in caso di **candidiasi uretrale e/o vescicale**.

In caso di **candidiasi vescicale asintomatica**, la terapia non è raccomandata, a meno che non si tratti di neonati, di pazienti neutropeniche o che debbano sottoporsi a procedure invasive. In caso di **cistite sintomatica**, è raccomandato il trattamento con fluconazolo 200 mg/die per 2 settimane (Pappas et Al, 2009).

Sertaconazolo: indicazioni d'uso nel trattamento delle micosi superficiali in dermatologia e ginecologia

Croxtall J.D. Plosker G.L.

Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynecology

Drugs, 69 (3) 339-359, 2009

Il sertaconazolo è **un agente antifungino** della famiglia degli imidazolici.

Il meccanismo d'azione è **dose dipendente**. A basse dosi è **fungostatico**, in quanto inibisce la sintesi dell'ergosterolo, un componente essenziale della parete cellulare del fungo, bloccando così la crescita del micelio e la moltiplicazione. L'ergosterolo ha nella parete del fungo la stessa funzione strutturale del colesterolo nelle cellule eucariotiche. A concentrazioni più elevate, è **fungicida**, perché si lega direttamente a componenti non-steroliche della parete del fungo, causando aumentata permeabilità, perdita di costituenti intracellulari chiave, quali l'adenosin-trifosfato, e lisi con morte del micelio.

Ha un ampio spettro d'azione antimicotico contro dermatofiti del genere Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum, e funghi del genere Candida e Cryptococcus.

Ha **un'ottima penetrazione cutanea e mucosa**, ma **non è associato ad assorbimento sistemico**. I livelli plasmatici di sertaconazolo in volontarie sane dopo applicazione di ovulo vaginale sono rimasti invariati, il che ne consentirebbe l'uso anche in **gravidanza**. Tuttavia, non ci sono al momento dati di farmacologia specificamente condotti in donne gravide. Nelle pazienti con vulvovaginite, una singola dose di sertaconazolo in ovulo è efficace nell'eradicazione della Candida, ed è più rapida e più efficace di una dose tre volte superiore di econazolo. L'eradicazione della Candida a livello vaginale varia dal 65 al 100% dei casi, a seconda degli studi, valutando la percentuale di cura fino a 1 anno dopo l'ultima applicazione vaginale di sertaconazolo, in ovuli da 300 mg o tavolette da 500 mg.

In studi controllati, in cui è stata valutata l'attività anti-infiammatoria di **otto antimicotici** (butoconazolo, ciclopiroxolamina, fluconazolo, miconazolo nitrato, sertaconazolo nitrato, terconazolo, tioconazolo e ketoconazolo) in diversi modelli preclinici di infiammazione e prurito cutaneo, **il sertaconazolo è risultato il più efficace** sia nei confronti della Candida, sia nel dare sollievo dai sintomi dell'infezione (Liebel et Al, 2006).

I **sintomi** che più pesano nell'infezione da Candida sono infatti il prurito e l'infiammazione locale, con gonfiore, rossore, bruciore e calore vulvovaginali. Essi sono mediati dalla liberazione in situ di citochine infiammatorie quali Interleuchina 2 (IL-2), Tumor Necrosis Factor alfa (TNF alfa), Interleuchina 4 (IL-4) e Interferone gamma (IFN, gamma) da parte dei linfociti attivati e dei mastociti.

In vitro, il sertaconazolo è risultato l'antimicotico più potente nel **ridurre la liberazione di citochine da cellule T attivate**. Anche la sua attività inibitoria nei confronti delle cellule T si attua con modalità dose dipendente.

In vivo, il sertaconazolo è **attivo verso modelli di irritazione dermica da ipersensibilità da contatto, dermatite da contatto irritativo, infiammazione e prurito neurogeno**. Nessuno degli altri antimicotici valutati riduce significativamente l'infiammazione in tutti i modelli di irritazione dermica (Liebel et Al, 2006). Quest'efficacia nella rapidità di riduzione dei sintomi acuti è stata confermata anche in studi clinici (Wang et Al, 2006) e nella corposa revisione di letteratura di Croxtall e Plosker (2009).

La **tollerabilità** del sertaconazolo vaginale è ottima. L'unico evento avverso, saltuariamente riportato, è l'irritazione locale dopo l'inserimento, che in uno studio controllato è stato dell'8,7% contro il 13,4% con l'econazolo (non statisticamente differente). L'irritazione è più frequente in donne che abbiano già sviluppato una vestibolite vulvare, associata alla ben nota iperattività del mastocita, e/o che abbiano una reazioni allergica locale.

Il sertaconazolo **non dovrebbe essere usato** in pazienti con allergia nota agli azolici e/o agli eccipienti contenuti nell'ovulo vaginale. In effetti, in un altro studio, la frequenza di reazioni avverse locali è comunque risultata sovrapponibile al braccio di controllo con il solo placebo, che si limita a contenere gli eccipienti.

In caso di **iper-reattività vaginale**, è opportuno evitare le applicazioni locali di ovuli e lavande, che possono esasperare la risposta allergico-iperergica, e preferire la via orale.

Il problema della **resistenza** al farmaco si presenta con tutti gli azolici: i dati relativi alla resistenza al sertaconazolo sono tuttavia molto limitati.

Prevenzione delle recidive

Nel trial di Sobel et Al (2004) nel prevenire le recidive (**fluconazolo** 150 mg, per bocca, una volta alla settimana per sei mesi), l'efficacia è ($p < 0.001$):

- del 90,8% nel controllo a tre mesi (contro il 35,9% nel gruppo placebo);
- del 73,2% a sei mesi (contro il 27,8%);
- del 42,9% a nove mesi (contro il 21,9%).

L'efficacia a breve termine è dunque buona, ma **nel lungo termine la prevenzione delle recidive resta difficile da ottenere**. Ecco perché una **strategia multimodale**, attenta a rimuovere e/o curare le **condizioni predisponenti, precipitanti e di mantenimento**, può migliorare la possibilità di ridurre gli episodi di Candida recidivante.

In caso di resistenza al fluconazolo, l'**itraconazolo** rappresenta una buona seconda scelta. In caso di Candida Glabrata o Krusei, il voriconazolo ha dimostrato di essere efficace sia nelle forme locali, sia in quelle sistemiche.

Infine le **echinocandine** (caspofungina, anidulafungina e micafungina) sono disponibili solo come terapie parenterali. Sono efficaci nei confronti di tutte le specie di Candida, inclusa la Glabrata e la Krusei, sia nelle forme esofagee sia in quelle sistemiche (Pappas et Al, 2009). In ambito ginecologico, sono indicate in caso di micosi resistenti a tutte le altre forme di terapia e/o in candidiasi complicate.

Come ci si può curare in gravidanza?

Come abbiamo visto, in caso di vulvovaginite micotica acuta gli **azolici locali** sono la prima scelta, dato lo scarsissimo assorbimento. L'**amfotericina B** è invece il trattamento di prima scelta per la candidiasi sistemica. La gran parte degli **azolici sistemici** (inclusi fluconazolo, itraconazolo e posaconazolo) sono invece da evitare nelle gravide per il rischio di malformazioni associate al loro uso. **Flucitosina** e **voriconazolo** sono da evitare per la comparsa di malformazioni negli animali trattati in gravidanza (Pappas et Al, 2009).

E se il pavimento pelvico è iperattivo?

Se l'esame obiettivo ha evidenziato iperattività o contrazione dei muscoli del pavimento pelvico, è indispensabile:

- evitare la **penetrazione** fino alla normalizzazione del quadro;

- instaurare un'adeguata **terapia multimodale**, di cui fanno parte le tecniche di riabilitazione del muscolo elevatore con biofeedback elettromiografico, e/o lo stretching autopratcato (dopo training), la fisioterapia, ed eventualmente la tossina botulinica in caso di ipertono miogeno dell'elevatore e vestibolite associata (Frasson et Al, 2010).

L'importanza degli stili di vita

Infine, è necessario raccomandare alla donna **la modificazione degli stili di vita che costituiscono fattori predisponenti, precipitanti o di mantenimento** dell'infezione da Candida e/o delle sue recidive: fattori alimentari, ma anche relativi al vestiario, come evidenziato dallo studio multicentrico di Guaschino et Al, 2008, condotto su 2641 donne italiane esaminate presso ambulatori ospedalieri pubblici, e che – come già ricordato – indica come gli stili di vita siano effettivamente correlati in modo causale alle vulvovaginiti da Candida e come i consigli relativi all'abbigliamento, che molti ginecologi già davano in base all'esperienza clinica, abbiano una base ora solidamente documentata.

Nuove prospettive terapeutiche

Nuove possibilità verranno offerte dal **trattamento con anticorpi** verso gli antigeni della Candida, ma si tratta di un orizzonte sperimentale ancora da esplorare nella pratica clinica.

Come abbiamo anticipato nella prima parte della scheda ("**Aspetti generali**"), anticorpi anti-Sap hanno dimostrato, nel topo, di essere in grado di inibire la virulenza della Candida, aprendo la strada a **una nuova via preventiva e terapeutica**, anche se sono necessari studi ulteriori prima che questa strada terapeutica entri nella pratica clinica corrente.

Si tratta in ogni caso di una prospettiva estremamente interessante, in quanto la terapia antimicotica è efficace sul singolo attacco ma non è in grado di prevenire in modo consistente le recidive, di cui è possibile solo ridurre la frequenza aumentando l'intervallo di tempo tra un attacco e l'altro. Inoltre, occorre tenere presente che **i ripetuti trattamenti antimicotici possono indurre resistenza al farmaco**, modificare lo spettro della specie di Candida infettante e aumentare i ceppi di non-Candida Albicans, intrinsecamente resistenti (Cassone et Al, 2007).

Terapia e prevenzione multimodale della Candidiasi recidivante vulvovaginale: sintesi ragionata

Modificato da:

Alessandra Graziottin

Il dolore segreto - Le cause e le terapie del dolore femminile durante i rapporti sessuali

Arnoldo Mondadori Editore, Milano 2005

La strategia di cura dovrà correggere i fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento **modificabili**.

Per ridurre i fattori predisponenti:- evitare gli **errori alimentari**, e in particolare il consumo di

zuccheri semplici (glucosio) e lieviti;

- controllare il **dismetabolismo glucidico** (diabete e sindrome metabolica) (Goswami et Al, 2006), se già comparso, valutando periodicamente glicemia e della Hb glicata, in caso di **candidiasi recidivante**. L'uso di tavolette di acido borico vaginali per 14 giorni potenzia la risposta agli antimicotici orali nelle diabetiche. Queste tavolette possono essere usate due volte la settimana per prevenire le recidive nel lungo termine;
- attenzione alle **intolleranze alimentari**, che possono invece essere anche la conseguenza dell'infezione da Candida, quando questa alteri la permeabilità della mucosa che riveste la parete intestinale. La **collaborazione con il gastroenterologo** preparato in questo campo diventa essenziale se l'intestino appare essere il mandante delle infezioni vaginali. In tal caso riequilibrare l'ecosistema del colon è prioritario;
- attenzione agli **estrogeni**, evitando terapie locali vaginali nelle donne predisposte o scegliendo l'estriolo, che sembra essere meno negativo rispetto all'estradiolo (Cheng et Al, 2006);
- evitare gli **stili di vita inappropriati**, preferendo biancheria di cotone, limitare la protezione intima alla fase mestruale, evitando l'uso costante di salvaslip. I pantaloni troppo aderenti possono causare microabrasioni della mucosa vestibolare e mantengono le secrezioni vaginali a contatto con la mucosa del vestibolo (che ha un diverso pH e un diverso ecosistema), favorendo una persistente risposta infiammatoria;
- nelle forme recidivanti, effettuare **profilassi antimicotica per bocca**, per sei mesi dopo l'attacco acuto, con fluconazolo (150 mg), con dose singola (Goswami et Al, 2006), settimanale (Sobel et Al, 2004) o a dosi decrescenti (Donders et Al, 2008); oppure con dosi settimanali di fluconazolo a 200 mg; o itraconazolo a 100 mg (2 capsule al dì per tre giorni ogni 15 giorni) o altri antimicotici. Data la possibile epatotossicità degli azolici, controllare periodicamente le transaminasi;
- in caso di **terapia antibiotica**, effettuare parallela profilassi anticandida nei soggetti vulnerabili alla recidive;
- il **sertaconazolo**, come terapia locale, è l'antimicotico in assoluto più efficace per controllare l'infiammazione e il prurito associati all'infezione da Candida (Liebel et Al, 2006), anche subclinica (Croxtall & Plosker, 2009).

Per ridurre i fattori precipitanti:- limitare le **terapie antibiotiche** alla stretta necessità; in caso di Candida pregressa, associare la terapia antibiotica a profilassi almeno vaginale con sertaconazolo, in dose unica o ripetuta. In caso di documentata candidiasi comparsa in corso di pregresso trattamento antibiotico, e/o in presenza di altri fattori di rischio (per esempio, un diabete mal controllato), considerare un ciclo di terapia antimicotica per via orale in parallelo alla terapia antibiotica;

- evitare la **penetrazione** in corso di vaginite da Candida e/o vestibolite, fino alla normalizzazione del quadro infiammatorio;

- rilassare il **muscolo elevatore**, se iperattivo o ipertonico;

- correggere la **secchezza vaginale**, che predispone alle microabrasioni, specialmente se secondaria a inibizione riflessa della lubrificazione, da dolore.

Per ridurre i fattori di mantenimento:- verificare che le raccomandazioni e le prescrizioni sui **fattori predisponenti e precipitanti** vengano seguite scrupolosamente;

- effettuare una **diagnosi rigorosa** e una **terapia multimodale**, per assicurarsi che **fattori iatrogeni** non contribuiscano alle recidive.

Approfondimenti generali

Alessandra Graziottin

Il dolore segreto - Le cause e le terapie del dolore femminile durante i rapporti sessuali

Arnoldo Mondadori Editore, Milano 2005

Con un linguaggio semplice ed empatico, e insieme con rigore scientifico, il libro guida le lettrici e i lettori alla scoperta dei complessi meccanismi nervosi, immunologici, ormonali, muscolari e infettivi che presiedono all'insorgenza e alla progressione del dolore sessuale. Esamina le diverse patologie che causano il sintomo doloroso, lo sottendono e lo esasperano, ne esplora le implicazioni psicologiche, nella donna e nella coppia. Per ogni causa delinea una nuova prospettiva terapeutica, aprendo un orizzonte di speranza a chi, forse, aveva smesso di credere di poter guarire.

Approfondimenti specialistici

Arulkumaran S, Symonds IM, Fowlie A.

Oxford Handbook of Obstetrics and Gynecology

Oxford University Press, pag 111, 2001

Cheng G. Yeater K.M. Hoyer L.L.

Cellular and molecular biology of *Candida Albicans* estrogen response

Eukarot Cell, 5 (1): 180-191, 2006

Croxtall J.D. Plosker G.L.

Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynecology

Drugs, 69 (3) 339-359, 2009

Donders G. Bellen G. Byttebier G. et Al.

Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial)

Am J Obstet Gynecol. Dec; 199 (6): 613; 2008

Frasson E. Graziottin A. Cappelletti J.Y. et Al.

Botulinum neurotoxin Type A injections for vaginismus secondary to vulvar vestibulitis syndrome
Obstetrics & Gynecology 2010 (accepted)

Goswami D. Goswami R. Banerjee U. et Al.

Pattern of *Candida* Species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal

candidiasis and their response to single dose of fluconazole therapy

J. Infection 52, 11-117; 2006

Guaschino S. Benvenuti C. SOPHY Study Group

SOPHY project: an observational study of vaginal pH and lifestyle in women of different ages and in different physiopathological conditions

Minerva Ginecol. 60: 1-10, 2008

Guaschino S. Benvenuti C. SOPHY Study Group

SOPHY Project: an observational study of vaginal pH and lifestyle in women of different ages and in different physiopathological conditions. Part I.

Minerva Ginecol. Apr; 60 (2): 105-14; 2008

Guaschino S. Benvenuti C. SOPHY Study Group

SOPHY project: an observational study of vaginal pH, lifestyle and correct intimate hygiene in women of different ages and in different physiopathological conditions. Part II.

Minerva Ginecol. Oct; 60 (5): 353-62. 2008

Liebel F. Lyte P. Garay M. et AL.

Anti-inflammatory and anti-itch activity of sertaconazole nitrate

Arch. Dermatol. Res. 298; 191-199; 2006

Pappas P. Rex J. Sobel J. et Al.

Guidelines for the treatment of Candidiasis

Clin Infect Dis 38 (2) 161-89, 2004

Pappas P. Kauffmann C.A. Andes D. et Al.

Clinical Practice guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America

Clin Infect Dis 48; 503-35, 2009

Richter S. Galask R.P. Messer S.A. et Al.

Antifungal susceptibilities of Candida species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases

J. Clin. Microbiol 43, 5: 2155-2162, 2005

Sobel J.D. Wiesenfeld H.C. Martens M. et Al.

Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis

N Engl J Med. 351 (9): 876-83; 2004

Wang P.H. Chao H.T. Chen C.L. et Al.

Single dose sertaconazole vaginal tablet treatment of vulvovaginal candidiasis

J Chin Med Assoc. 69 (6): 259-63; 2006

**Vestibolite vulvare e vulvodinia - Schede mediche disponibili sul sito della Fondazione
Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna**

Vestibolite vulvare e vulvodinia – Prima parte

Dalle cause alla diagnosi: l'iperattivazione del mastocita

Vestibolite vulvare e vulvodinia – Seconda parte

Dalle cause alla diagnosi: l'ipertono muscolare e l'iperattivazione del sistema del dolore

Vestibolite vulvare e vulvodinia – Terza parte

La terapia
