

Trattamento topico delle vulvovaginiti con l'associazione kanamicina/ibuprofene: follow-up a sei mesi

Topical treatment of vulvovaginitis with a combination of kanamycin plus ibuprofen: a six months follow-up trial

Summary

Background. Nonspecific bacterial vaginitis is a frequent event both in teenagers and in adult women. The clinical picture is relatively non-specific and, in absence of microbiological test, diagnosis is made on a clinical basis. Treatment can be carried out with systemic drugs or local antimicrobials.

Aims. The aim of this study was to verify the efficacy of the combination of kanamycin vaginal ovules, each containing 100 mg of kanamycin sulphate (1 ovule per night), and vaginal lavage with an ibuprofen solution 0,1% (1 irrigation in the morning) for 6 days; this regimen has been compared to the conventional treatment (different topical antimicrobials plus vaginal lavage), according to the approved scheduling.

Results. Kanamycin/ibuprofen treatment induced the remission of inflammatory symptoms starting from the second day of treatment as well. At the end of the planned therapy course, complete clinical recovery was registered in 87% of the patients treated with kanamycin/ibuprofen and in 79% of control patients. Relapses occurred in 4/40 patients treated (10%) with kanamycin/ibuprofen and in 10/40 patients in standard therapy (25%).

Conclusions. Kanamycin/ibuprofen regimen represents a valid alternative to standard therapies, thanks to higher response rates, to a faster arising of symptomatological effect and to the high local tolerability.

Anelli R. Topical treatment of vulvovaginitis with a combination of kanamycin plus ibuprofen: a six months follow-up trial. *Trends Med* 2006; 6(2):91-95.

© 2006 Pharma Project Group srl

Roberto Anelli¹, Salvatore Garsia²

¹Via Marconi, 70 - Cusano Milanino
²Divisione di Ostetricia e Ginecologia
Ospedale Niguarda Ca' Granda
Milano

Key words:

**vaginal infection(s)
vaginosis
vaginitis
topical treatment**

 **Roberto Anelli**
Via Marconi, 70
20095 Cusano Milanino (MI)

Le vaginiti sono la condizioni infettiva di più frequente riscontro in ginecologia. Studi di sorveglianza condotti in USA rivelano che su una popolazione di circa 300 milioni di abitanti, ogni anno vi sono circa 10 milioni di visite correlate ad una infezione vaginale¹. Benché le cause di vaginite possano essere molteplici, comprese quelle metaboliche e degenerative (vaginiti atrofiche), nelle adolescenti e nella donna adulta prima della menopausa le infezioni sostenute da *Candida* e quelle polibatteriche sono le forme più frequenti: in particolare le infezioni batteriche sono responsabili di circa il 20% di tutte le infezioni vaginali nella donna in età fertile². Per molti anni le forme non riconducibili a *Candida* spp ed a *Trichomonas vaginalis* sono state indicate come "vaginiti aspecifiche"; tuttavia, a partire dalla metà degli anni '80 la dizione di "vaginite aspecifica" è stata sostituita da quella di "vaginosi batterica", classificazione sotto la quale ricadono oggi tutte le infe-

zioni vaginali sostenute da *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* spp e *Bacteroides* species (ad eccezione di *B. fragilis*). Questa dizione identifica quelle infezioni prevalentemente sostenute da anaerobi³. Il termine di vaginosi sottintende l'importanza della componente infiammatoria e la superficialità dell'infezione, che non impegna (quasi) mai gli strati profondi del derma, come testimoniato dalla rara presenza di leucociti nell'essudato. Viceversa nelle vaginiti da aerobi vi è maggiore compromissione locale con presenza di leucociti ed altri marcatori infiammatori.

Negli ultimi quindici anni sono stati delucidati numerosi meccanismi sottesi al processo infettivo: la progressiva sostituzione della microflora locale, costituita prevalentemente da lattobacilli, con una mista e caratterizzata prevalentemente da batteroidi, costituisce la condizione permissiva più importante perché si produca l'infezione⁴⁻⁶. Nell'ultima decade vi è stato inoltre un crescente interesse verso queste infezioni per le conseguenze cliniche ad esse associate (da una maggior incidenza di parti prematuri alle infezioni intra-amniotiche, sino a forme di malattia pelvica infiammatoria nelle pazienti ad alta frequenza di recidive⁷⁻¹⁰). La diagnosi di vaginite è essenzialmente clinica e si basa sulla presenza di segni patognomici e sintomi meno specifici: 1) leucoxantorrea sottile e tendente al giallastro; 2) pH >5; 3) riduzione dei lattobacilli; 4) assenza di clue cells; 5) presenza di dispaneuria; 6) flogosi con modesto infiltrato leucocitario. La scarsità di lattobacilli testimonia il viraggio della flora locale¹¹. Nelle forme ricorrenti la diagnosi microbiologica è essenziale per confermare l'etiologia batterica^{12,13}.

Mentre nelle forme recidivanti si impone il trattamento sistemico, nelle forme primarie o raramente episodiche è adeguato il trattamento antibiotico locale (kanamicina, metronidazolo, clindamicina, fenticonazolo, etc.), generalmente accompagnato

da terapie sintomatiche per il controllo del bruciore e del prurito¹⁴⁻¹⁶. In questo studio abbiamo comparato il trattamento convenzionale summenzionato, secondo le rispettive schede di somministrazione, con il trattamento topico con ovuli contenenti kanamicina (100 mg) più l'irrigazione vaginale con una soluzione di ibuprofene (0.1%) per 6 giorni.

Disegno dello studio

Studio in aperto, *open label*, della durata di 6 mesi, nel quale sono state incluse 80 pazienti consecutive di età compresa fra 17 e 63 anni, con diagnosi clinica di vaginite batterica. Le pazienti, dopo rilascio del consenso informato, sono state randomizzate in due bracci di trattamento. Le due popolazioni erano omogenee per caratteristiche cliniche e demografiche (tabella 1).

Criteri di esclusione

Sono state escluse tutte le pazienti con gravidanza in corso e le pazienti che avessero ricevuto terapia antibiotica o antimicotica sistemica nei tre mesi precedenti la randomizzazione, le pazienti con malattie croniche richiedenti terapia con corticosteroidi ed altri immunosoppressori sistemici. Sono inoltre state escluse tutte le pazienti con diagnosi di vaginite di qualunque natura negli ultimi sei mesi.

Definizione degli endpoint

Obiettivo del presente studio era valutare l'efficacia dei due protocolli in termini di guarigione clinica ed assenza di recidive a sei mesi dal termine del trattamento. Per guarigione clinica si intendeva la scomparsa di tutti i sintomi/segni di infezione presenti all'inclusione (leucorrea, iperemia, bruciore, disuria e prurito). Obiettivo secondario dello studio era la valutazione della tol-

Tabella 1. Profilo della popolazione inclusa nello studio.

Caratteristiche	Trattamento	
	Kanamicina/ibuprofene	Antisettico
Pazienti N°	40	40
Età media	42 (±3)	43 (±4)
Leucorrea	36/40	35/40
Iperemia	32/40	33/40
Brucciore	37/40	32/40
Prurito	34/40	33/40
Disuria	28/40	32/40

lerabilità del trattamento. Ciascuno dei segni/sintomi è stato classificato come assente, moderato o grave; per la valutazione è stata adottata una scala analogico-visiva (VAS) a tre colori: bianco per sintomo assente, giallo per sintomo moderato, rosso per sintomo grave. L'efficacia e la tollerabilità sono state valutate sia dal medico curante sia dalla paziente.

Trattamenti somministrati e follow-up

Le pazienti sono state randomizzate in due bracci di 40 soggetti ciascuno, omogenei per età e profilo clinico. Ciascun gruppo è stato trattato con kanamicina (1 ovulo/sera) più ibuprofene (1 irrigazione al mattino) o con trattamento standard. Il trattamento standard prevedeva la somministrazione locale di un antimicrobico aspecifico (fenossietanolo, clindamicina, clorexidina, fenticonazolo, metronidazolo) somministrato secondo le indicazioni del Produttore più una irrigazione vaginale al mattino. Una prima visita di controllo è stata pianificata a dieci giorni dal termine del trattamento; due ulteriori visite di controllo sono state pianificate rispettivamente al III ed al VI mese dal termine trattamento. Ciascuna paziente è stata informata circa l'opportunità di presentarsi presso il nostro ambulatorio in caso di recidiva fra la prima visita di controllo (10 giorni dal termine del trattamento) ed il terzo follow-up (6 mesi dal termine del trattamento); in figura 1 è riportato il disegno generale dello studio ed il flusso di pazienti.

Risultati

La risposta clinica è stata valutata fra il 10° ed il 15° giorno dal termine del ciclo di trattamento pianificato (T1): a questa data, guarigione clinica completa (scomparsa della leucorrea e della sintomatologia) è stata registrata nell'87% del gruppo trattato con kanamicina/ibuprofene; viceversa, remissione completa è stata registrata solo nel 79% dei controlli (figura 2). Inoltre, la riduzione del bruciore e del prurito è risultata più rapida nei trattati con kanamicina (già a partire dal secondo giorno) rispetto al braccio in trattamento standard.

Follow-up

Alla fine dei sei mesi di follow-up sono risultate valutabili 33/40 pazienti (82.5%) trattate con kanamicina e 28/40 controlli (70.0%). Durante il periodo di follow-up, 4 pazienti del braccio kanamicina/ibuprofene (10%) e 10 del braccio di controllo (25%) sono andate incontro ad una recidi-

Figura 1. Disegno dello studio. Al termine del follow-up (sei mesi) sono risultate valutabili 33 pazienti trattate con kanamicina e 28 pazienti del braccio di controllo. Le pazienti ricadenti al terzo mese sono state successivamente trattate con terapia mirata e, ai fini di questo trial sono state considerate come non responder (fallimento terapeutico).

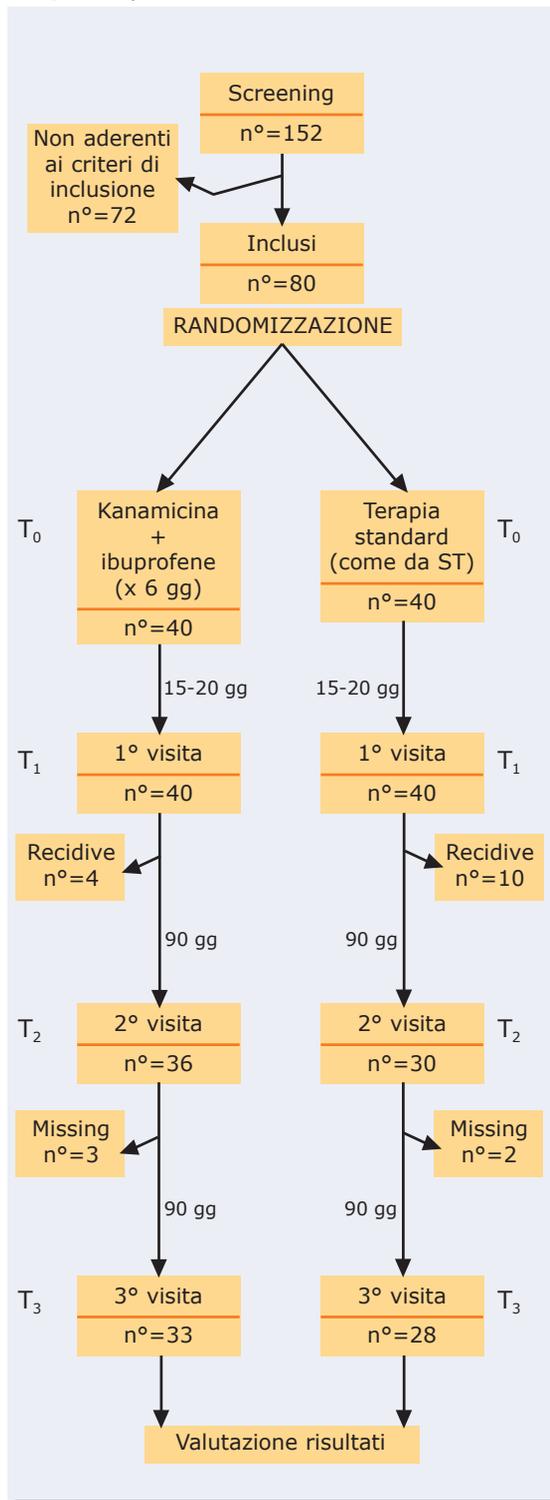
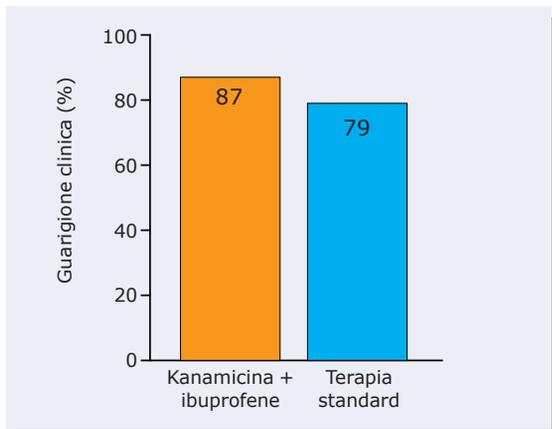
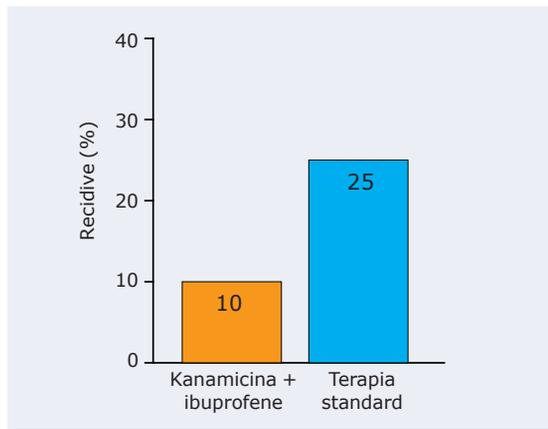


Figura 2. Tasso di risposta clinica osservato entro 10 giorni dal termine del trattamento.

va; queste sono sopraggiunte entro 7-40 giorni dal termine del trattamento, a testimonianza che la mancata eradicazione microbiologica determina un nuovo processo infettivo in tempi relativamente rapidi. Le pazienti ricidivanti sono state escluse dal trial e sono state indirizzate a trattamento mirato sulla base del reperto microbiologico (figura 2).

Discussione

Il trattamento con l'associazione kanamicina/ibuprofene si è dimostrato efficace e ben tollerato. Nessuna paziente ha manifestato eventi avversi nel corso del trattamento. Nel gruppo trattato con kanamicina/ibuprofene si è osservata la riduzione del bruciore e del prurito già a partire dal secondo giorno ed alla fine del ciclo terapeutico l'87% delle pazienti era in remissione completa, con scomparsa totale della sintomatologia clinica e della leucorrea, contro il 79% osservato nel braccio di controllo. Questi risultati depongono a favore dell'utilità di somministrare un potente antinfiammatorio locale qualora il quadro clinico sia accompagnato da sintomatologia di grado moderato-severo. I tassi di risposta clinica osservati in questo studio sono risultati sovrapponibili o lievemente maggiori rispetto a quelli ottenuti da altri Autori che hanno impiegato formulazioni in crema di metronidazolo o clindamicina¹⁶⁻¹⁸.

Figura 3. Tassi di recidive a sei mesi di follow-up.

La riduzione dei tassi di recidiva costituisce uno degli obiettivi primari del trattamento delle vaginiti batteriche, poiché ad una elevata incidenza di recidive si associa un maggior rischio di malattia pelvica infiammatoria^{10,19,20}. L'efficacia della terapia topica con ovuli di kanamicina sull'incidenza di recidiva è da considerarsi in questo studio molto buona: a tre mesi dall'inizio del trial 4/40 pazienti (10.0%) nel braccio kanamicina e 10/40 (25.0%) nel braccio di controllo sono andate incontro ad un nuovo episodio (figura 3). Pur su un campione numericamente limitato, una riduzione di 6 recidive fra i trattati con kanamicina (4 pazienti ricidivanti) rispetto ai controlli (10 pazienti ricidivanti), corrisponde ad una riduzione del rischio di *relapsing* a 6 mesi pari al 15.0%. Poiché tutte le recidive si sono verificate entro 30 giorni dall'inizio dello studio nel braccio kanamicina, si può assumere che le recidive dopo il sesto mese di follow-up siano un evento molto raro.

Il trattamento con kanamicina/ibuprofene si è dimostrato quindi efficace sia sui tassi di guarigione clinica sia sui tassi di eradicazione microbiologica. Benché lo studio non prevedesse la valutazione microbiologica al basale e dopo trattamento, la sensibile riduzione del tasso di recidive a tre ed a sei mesi dal termine della terapia, dimostra la elevata efficacia della kanamicina sui principali patogeni, responsabili di vaginiti in età adulta. **TiM**

Bibliografia

1. **Kent HL.** Epidemiology of vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1168-1176.
2. **Sobel JD.** Vaginitis. *N Engl J Med* 1997; 337:1896-1903.
3. **Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C, et al.** Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:819-828.
4. **Syed TS, Braverman PK.** Vaginitis in adolescents. *Adolesc Med Clin* 2004; 15:235-251.
5. **Wilson J.** Managing recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect* 2004; 80:8-11.
6. **Larsson PG, Forsum U.** Bacterial vaginosis—a disturbed bacterial flora and treatment enigma. *APMIS* 2005; 113:305-316.
7. **McGregor JA, French JI, Seo K.** Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:463-466.
8. **Colli E, Bertulesi C, Landoni M, et al.** Bacterial vaginosis in pregnancy and preterm birth: evidence from the literature. *J Int Med Res* 1996; 24:317-324.
9. **Schwebke JR.** Gynecologic consequences of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30:685-694.
10. **Ness RB, Hillier SL, Kip KE, et al.** Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2004; 104:761-769.
11. **Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al.** Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74:14-22.
12. **Lurie S, Woliovitch I, Rotmensch S, et al.** Value of vaginal culture in management of acute vaginitis. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265:187-189.
13. **Screening for bacterial vaginosis:** recommendations and rationale. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality. Accessed March 19, 2004, at: Screening for bacterial vaginosis: recommendations and rationale. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality. <http://www.ahrpr.gov/clinic/ajpmsuppl/bvrr.htm>
14. **Austin MN, Beigi RH, Meyn LA, et al.** Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole. *J Clin Microbiol* 2005; 43:4492-4497.
15. **Cardone A, Zarcone R, Borrelli A, et al.** Utilisation of hydrogen peroxide in the treatment of recurrent bacterial vaginosis. *Minerva Ginecol* 2003; 55:483-492.
16. **Ferris D, Litaker M, Woodward L, et al.** Treatment of bacterial vaginosis: a comparison of oral metronidazole, metronidazole vaginal gel, and clindamycin vaginal cream. *J Fam Pract* 1995; 41:443-449.
17. **Fischbach F, Petersen EE, Weissenbacher ER, et al.** Efficacy of clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1993; 82:405-410.
18. **Mikamo H, Kawazoe K, Izumi K, et al.** Comparative study on vaginal or oral treatment of bacterial vaginosis. *Chemotherapy* 1997; 43:60-68.
19. **Owen MK, Clenney TL.** Management of vaginitis. *Am Fam Physician* 2004; 70:2125-2132.
20. **Joesoef MR, Schmid GP, Hillier SL.** Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (Suppl 1):S57-S65.

