

Diagnosticare e trattare le vulvovaginiti micotiche Dalla Evidence Based Medicine alla formulazione delle Linee Guida

Le vulvovaginiti micotiche (VVC) sono in costante aumento in molti paesi industrializzati. Per un certo numero di pazienti, episodi sintomatici occasionali possono costituire solo un temporaneo disagio, tuttavia recidive si verificano in circa il 15% delle pazienti trattate entro 1-3 mesi dalla sospensione della terapia. Il trattamento dell'infezione è coronato da successo se vi è adeguata compliance al regime prescritto. I nuovi protocolli terapeutici offrono la possibilità di portare a termine il trattamento nella maggior parte delle pazienti con forme non complicate. Nelle pazienti con forme ricorrenti (RVVC), il trattamento a lungo termine con antimicotici orali può interrompere le recidive.

To diagnose and treat vulvovaginal candidiasis From Evidence Based Medicine to guidelines' release

Summary

Vulvovaginal candidosis (VVC) is increasing in incidence in many developed countries. For many women the sporadic occurrence of symptomatic episodes causes no more than temporary discomfort, however about 15% of these patients relapses, suffering recurrent symptoms within 1 to 3 months after treatment discontinuation. Successful treatment of the infection is dependent on compliance with therapy. Newer regimens offer the option of completing therapy for most patients with uncomplicated vaginal candidiasis. In patients with recurrent vulvovaginal candidosis (RVVC) long-term therapy with oral agents could break the pattern of recurrence.

Guaschino S, De Seta F. To diagnose and treat vulvovaginal candidiasis. From Evidence Based Medicine to guidelines' release. *Trends Med* 2004; 4(3):221-228.

© 2004 Pharma Project Group srl

Secondo Guaschino, Francesco De Seta

IRCCS "Burlo Garofolo"
Università degli Studi di Trieste

Key words:
candida albicans
vulvovaginal candidosis
antifungal drug(s)

✉ **Secondo Guaschino**
Istituto di Clinica Ginecologica ed
Ostertrica
IRCCS "Burlo Garofolo"
Via dell'Istria, 65/1
34100 Trieste

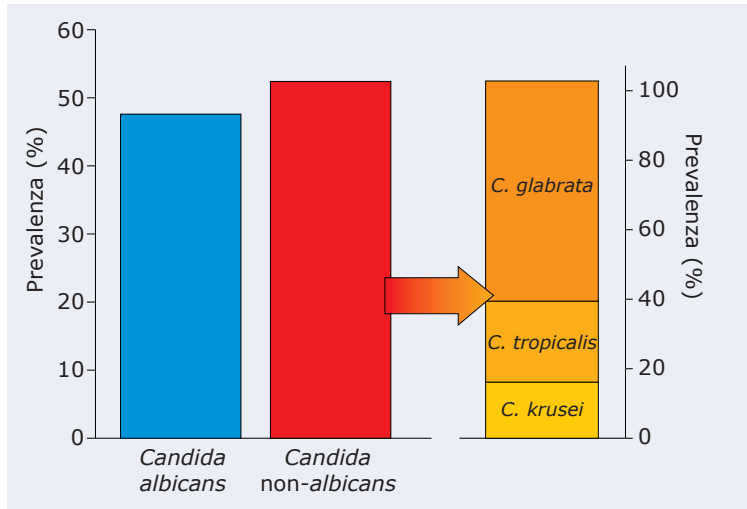
Le patologie flogistiche vulvovaginali sostenute da miceti rappresentano a tutt'oggi una delle più frequenti cause di consultazione per lo specialista ostetrico-ginecologo. La vulvovaginite micotica è una malattia tipica dell'età riproduttiva e, per la diffusione ubiquitaria, la frequenza e gli aspetti debilitanti sia sul piano fisico che psichico che essa comporta, richiede di necessità una valutazione diagnostica corretta e l'applicazione di un efficace piano terapeutico¹.

Microbiologia e patogenesi

L'agente eziologico responsabile della vulvovaginite micotica, iso-

lato nella quasi totalità dei casi, appartiene al genere *Candida*. Numerose sono le specie di *Candida* capaci di colonizzazione vaginale: di queste circa dieci sono patogene per l'uomo. Se si procedeva alla tipizzazione, fino alla fine degli anni '90 era possibile riconoscere che in circa il 70% dei casi la specie responsabile della malattia era *Candida albicans*, nel 20% *C. glabrata* (altrimenti detta *Torulopsis glabrata*), in circa il 10% sia *C. krusei* che *C. tropicalis*, mentre altre specie erano isolabili in meno dell'1% (*C. pseudotropicalis*, *parapsilosis*, *stellatoidea*, *guillermoidii*, *viswanathii*, *zeylanoides*)². Nel corso degli ultimi anni si è tuttavia osservato un consistente shift verso for-

Figura 1. Rilevamento microbiologico del gruppo di studio Sporachrom. Le specie non-*albicans* diventano prevalenti nelle pazienti con forme recidivanti e sottoposte a trattamenti ripetuti. (Dati da Parazzini et al. 2000³).



me di *Candida non-albicans*. Recentemente il gruppo di studio Sporachrom, composto da oltre 400 ginecologi e centri ambulatoriali italiani, ha dimostrato frequenze di isolamento pressoché simili fra specie di *Candida albicans* e non-*albicans*. Fra queste ultime, la specie più frequentemente isolata è risultata essere *C. glabrata* (63,4%) (figura 1). Sulla base di numerosi rilevamenti epidemiologici si può assumere che due donne su tre manifestano almeno una volta nella vita un episodio di vulvovaginite da *Candida* (VVC)^{4,5}; nel 40-50% dei casi si verifica un secondo episodio, mentre nel 5-9% si sviluppa una forma di VVC recidivante^{6,7}. Si definisce recidivante la presenza di 4 o più episodi di candidosi sintomatica all'anno^{8,9}. Pur essendo annoverata tra le malattie a trasmissione sessuale, la VVC deve essere ritenuta un'infezione opportunistica di origine endogena, più che un'infezione esogena da contagio. Solo in una ridotta percentuale di casi è possibile riconoscere la presenza di fattori predisponenti, fra i quali

sono da ricordare la gravidanza, il diabete mellito scompensato, l'immunocompromissione, la terapia corticosteroidica o antibiotica a largo spettro, l'assunzione di contraccettivi orali o la presenza di una concomitante malattia a trasmissione sessuale¹⁰. Nei casi cosiddetti "idiopatici", è possibile che intervengano meccanismi diversi imputabili ad una particolare risposta di tipo allergico, ad abitudini igieniche o a processi di trasmissione inter- o intrapersonali¹⁰⁻¹².

Valutazione obiettiva e di laboratorio

L'infezione da *Candida* si può manifestare in forma asintomatica, acuta o recidivante. Nella stragrande maggioranza dei casi l'anamnesi recente, l'esame obiettivo delle lesioni e la valutazione del pH permettono di porre una diagnosi corretta. Nelle forme recidivanti o croniche (≥ 4 episodi l'anno) è opportuno eseguire uno screening microbiologico ed ottenere dal laboratorio test di sensibilità antimicotica. La diagnosti-

ca delle infezioni dovute ai miceti del genere *Candida* si basa su quattro capisaldi:

- quadro clinico
- pH
- esame microscopico
- esame colturale.

Quadro clinico

La sintomatologia è quasi costantemente caratterizzata da prurito intenso vaginale e/o vulvare che nelle recidive è segno evidente di componente allergica, associato a leucorrea talora scarsa, densa, con aspetto "a ricotta". Irritazione più o meno diffusa, bruciore vulvovaginale, dispareunia e disuria sono sintomi presenti con frequenza variabile. In particolare, il bruciore è frequente durante la minzione a causa della presenza di escoriazioni da grattamento. All'esame obiettivo il reperto di placche bianche, caseose, parzialmente aderenti alla mucosa vaginale, al collo uterino e all'orifizio vulvare è fortemente suggestivo di VVC. Quando prevale la sensazione di bruciore e le perdite vaginali sono poco consistenti, il sospetto clinico deve deporre per un'infezione da *Torulopsis glabrata*.

Nelle pazienti con forme recidivanti l'infiammazione cutanea non rimane confinata esclusivamente all'introito vaginale ma coinvolge l'intera zona perineale e, in alcuni casi, la superficie volare delle cosce ed il terzo inferiore dei glutei. L'esame delle lesioni può evidenziare escoriazioni vulvari e piccole papule rosse, definite spesso "lesioni satellite"; nelle forme ingravescenti non trattate si può manifestare edema vulvare. La cervice non presenta in genere alterazioni importanti ma può apparire anch'essa ricoperta di placche. In tabella 1 sono schematizzate le più frequenti con-

Tabella 1. Quadri clinici più frequenti che possono mimare una vulvovaginite da *Candida*. La diagnosi differenziale si deve avvalere sia di indagini eseguibili al momento (pH vaginale) sia della microbiologia.

Diagnosi	Sintomatologia	Reperti
Vulvovaginite da <i>Candida</i>	Prurito, irritazione, bruciore, "disuria vulvare", dispareunia	Eritema di vulva e/o vagina, pH normale, "thrush", positività colturale, positività microscopica per ife/blastospore
Dermatite da contatto	Irritazione, bruciore	Eritema di vulva e/o vestibolo, pH normale, negatività colturale e microscopica
Vaginosi batterica	Irritazione e/o prurito di grado intermedio e spesso assenti	Perdite grigio o giallastre, pH ≥ 4,5, presenza di cellule epiteliali con almeno il 20% di "clue cells", odore di pesce
Perdite fisiologiche	Molto rari e di scarso rilievo	Perdite bianche, flocculanti, pH normale, esame microscopico e colturale negativo

dizioni che entrano in diagnosi differenziale con una vulvovaginite da *Candida*.

Misurazione del pH

Viene effettuata appoggiando al terzo medio della parete laterale della vagina una cartina tornasole in grado di virare il colore per valori di pH tra 3,6 e 6,1. Nelle vulvovaginiti da *Candida* si riscontrano valori di pH che rientrano nei limiti della norma, con un range che si estende da 4,0 a 4,5, con una frequenza massima attorno a 4,0. Tale parametro rappresenta un importante criterio differenziale nella diagnosi delle infezioni vulvovaginali: infatti, mentre il pH rimane nell'ambito dei valori fisiologici in caso di infezione fungi-

na, i suoi valori si innalzano significativamente nei casi di vaginosi batterica e di infezione da *Trichomonas vaginalis*. Tuttavia va tenuto presente che ci sono specie di *Candida*, per esempio *T. glabrata*, in cui tale parametro gode di scarsa significatività, essendo tale specie capace di sopravvivere anche a pH normale o addirittura elevato¹¹.

Esame microscopico a fresco

L'esame del secreto vaginale trattato con soluzione salina permette l'individuazione diretta del micete, di cui si possono riconoscere le spore e, nel caso di infezione da *Candida albicans*, anche la forma germinativa (figura 2). È possibile inoltre valutare subito l'eventuale presenza di *Trichomonas vaginalis*, in quanto il protozoo, data la sua mobilità attiva, può essere facilmente individuato sul vetrino a fresco.

Le vaginosi batteriche si caratterizzano invece per la presenza di *clue cells*. La preparazione del vetrino con idrossido di potassio (KOH 10-20%) rende ancora più agevole il riconoscimen-

to della *Candida*, provocando la dissoluzione degli elementi corpuscolati del sangue eventualmente presenti ed eliminando così parte dei fattori confondenti. La sensibilità diagnostica della preparazione con KOH è stata valutata intorno all'80%, con una specificità del 100%¹³. Anche la colorazione con metodo di Gram permette un efficace riconoscimento delle *clue cells* e del micete: le spore e le forme filamentose di *Candida albicans* risultano infatti fortemente Gram positive (figura 3).

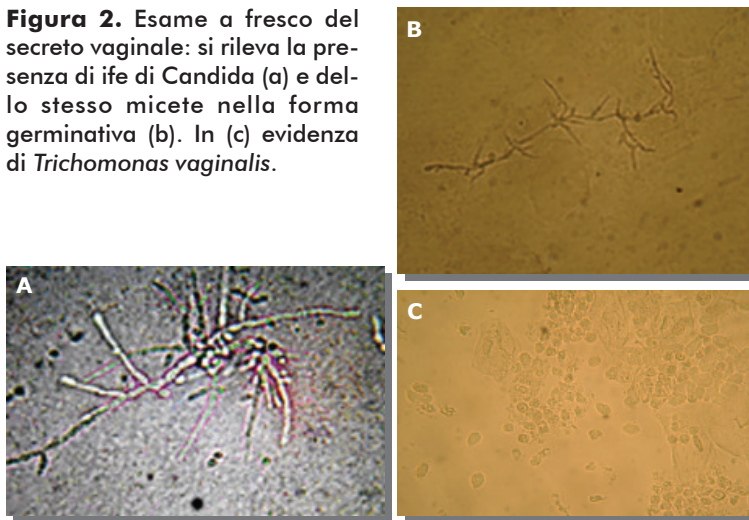
Esame colturale

Le secrezioni vaginali, prelevate mediante tampone, vengono stemperate in 0,5 mL di soluzione salina sterile e insemenate in piastre contenenti terreni selettivi per la crescita micetica. I substrati più spesso utilizzati nella pratica di laboratorio sono:

1. agar-glucosio di Sabouraud al 2%;
2. agar-destrosio di Sabouraud modificato con Difco micobiotico;
3. riso agar;
4. nervina agar secondo Grutz III.

La presenza di pH normale (<4,5) esclude la presenza di una vaginosi batterica, ad eccezione di *T. glabrata*, in grado di sopravvivere anche a pH elevati. In presenza di forte sospetto diagnostico eseguire coltura.

Figura 2. Esame a fresco del secreto vaginale: si rileva la presenza di ife di *Candida* (a) e dello stesso micete nella forma germinativa (b). In (c) evidenza di *Trichomonas vaginalis*.



I mezzi di coltura sono spesso addizionati con antibiotici, quali gentamicina e cloramfenicolo, per inibire la concomitante crescita batterica; tale pratica non sembra tuttavia aumentare significativamente la sensibilità della coltura. Pur essendo la coltura in brodo selettivo il *gold standard* per la diagnosi di VVC, nella pratica clinica corrente un accurato esame obiettivo e la lettura di un vetrino a fresco permettono nella grande maggioranza dei casi la rapida diagnosi dell'infezione e la conseguente terapia. Nel caso d'esame microscopico negativo pur in presenza di sintomi evocatori, si deve procedere obbligatoriamente ad

un esame colturale. La microscopia a fresco è infatti gravata dal 15-20% di falsi negativi, dovuti principalmente ad una bassa carica micetica oppure alla presenza di *C. glabrata*, che non produce elementi di germinazione¹³. La coltura, completata dalla tipizzazione e dall'antimicrogramma, è sempre consigliabile nel processo di approfondimento diagnostico delle forme croniche o recidivanti.

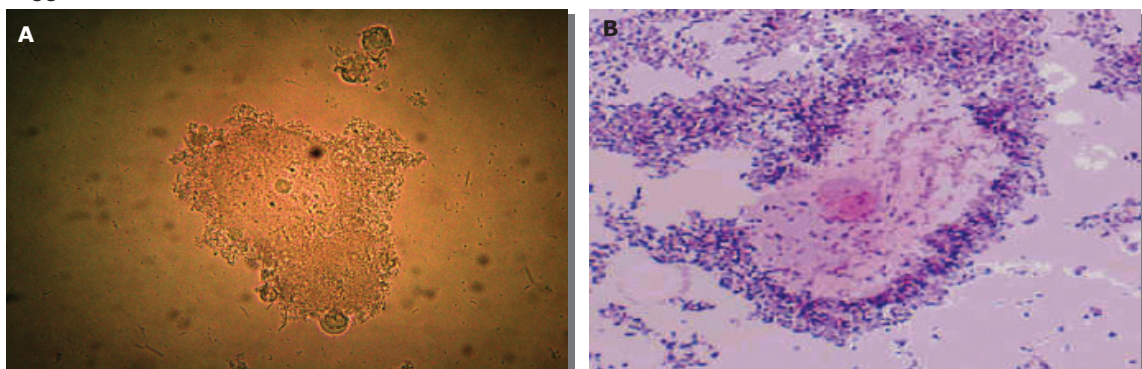
Linee Guida per il trattamento delle VVC

All'aumentata incidenza delle infezioni fungine, la ricerca clinica ha risposto con l'introdu-

zione di nuovi farmaci, tanto che gli anni '90 possono a buon grado essere definiti come la decade degli antimicotici. Come in un paradosso, l'ampia possibilità di scelta pone il medico in una non sempre facile decisione su quale sia il trattamento più adeguato. A questo scopo sono state individuate delle Linee Guida che, pur lasciando aperta una certa discrezionalità che tenga conto delle circostanze in cui il medico si trova ad operare, forniscono precise indicazioni terapeutiche.

Il documento più recente specificamente dedicato alle candidosi è quello rilasciato dalla Infectious Disease Society of America nel 2000¹⁴. Le Linee Guida IDSA sono relative a tutte le forme di candidosi (sistemiche e superficiali), con una breve parte dedicata alle vulvovaginiti. Nel 2002 sono anche state rilasciate le Linee Guida dei Centers for Disease Control and Prevention per il trattamento delle malattie sessualmente trasmesse¹⁵: in questo documento una parte è specificamente dedicata alle vulvovaginiti da *Candida*. Entrambi i documenti semplificano l'approccio terapeutico suddividendo le vulvovaginiti in forme non complicate e forme complicate (tabella 2).

Figura 3. Esame del secreto vaginale: in (a) clue cells adese alla membrana di una cellula epiteliale dopo esame a fresco; in (b) clue cells colorate con il metodo di Gram. La presenza di tale reperto è suggestiva di infezione batterica.



Nelle forme complicate il trattamento deve essere personalizzato sulla base delle comorbidità e deve tener conto dei potenziali rischi connessi alle interferenze farmacologiche.

Questa suddivisione risulta utile per una più appropriata gestione della paziente ed impone obiettivi terapeutici diversi. In tutti i documenti sino ad oggi rilasciati, si pone l'attenzione sul fatto che qualunque approccio terapeutico che si prefigga esclusivamente la guarigione del singolo episodio è inadeguato^{14,16}. Gli obiettivi del trattamento devono essere guidati dall'acquisizione dei dati obiettivi e di laboratorio e possono essere riassunti in 5 punti fondamentali:

1. ottenere elevati tassi di eradicazione;
2. ridurre la frequenza di recidive (se forme recidivanti o croniche);
3. indurre bassi tassi di resistenza;
4. rendere il trattamento accettabile (compliance);
5. contenere i costi in modo opportuno.

Selezione della molecola

Mentre negli episodi primari e nelle forme non complicate possono essere impiegati sia i farmaci topici sia quelli sistemici, nelle vulvovaginiti croniche e nei soggetti con malattie concomitanti e trattamenti in corso, è necessario impostare un trattamento "ragionato", che tenga conto sia dei rischi connessi alle eventuali interferenze farmacologiche sia dei goal terapeutici prefissati. L'insieme di questi fattori impone di scegliere il farmaco con le caratteristiche di natura farmacocinetica e di interferenza con altri farmaci che meglio si sposa alle esigenze del singolo paziente. Per quanto riguarda le caratteristiche di cinetica e tropismo tissutale, il farmaco ideale dovrebbe essere in grado di raggiungere rapidamente concentrazioni elevate sia nell'epitelio che nel muco vaginale. Sarebbe inoltre vantaggioso anche un basso turnover tissutale, in modo che la molecola possa permanere nei tessuti target per periodi adeguati nell'arco delle 24 ore senza la necessità di somministrazioni ripetute^{17,18}. In questo contesto risultano vantaggiose le molecole dotate di maggiore lipofilia, una caratteristica che favorisce elevate concentrazioni nei tessuti

bersaglio piuttosto che nel plasma¹⁹. La lipofilia rende inoltre difficile la ricaptazione della molecola dal microcircolo vaginale e ciò consente il mantenimento di concentrazioni, sia nell'epitelio che nel muco, significativamente maggiori della MIC (figura 4).

Sotto il profilo microbiologico è inoltre indispensabile una elevata attività antimicotica sia verso le specie *albicans* sia verso quelle non-*albicans*.

In presenza di forme recidivanti, si deve supporre la presenza di colonie di *Candida* anche in siti extravaginali: cavità buccale, colon e retto. L'ipotesi di una reinfezione vaginale da serbatoi intestinali è stata più volte evocata per spiegare l'elevata frequenza di recidive in pazienti con tampone vaginale negativo^{21,22}. In questo contesto possono trovare applicazione solo ed esclusivamente gli antimicotici per via orale.

Forme non complicate

Raggruppano il 90% circa delle vulvovaginiti da *Candida*, rispondono a tutti gli schemi terapeutici a breve termine, con rapida risoluzione della sintomatologia (48-72 ore) e negativizzazione colturale nell'80-90% delle pazienti che portano a ter-

Tabella 2. Classificazione delle vulvovaginiti da *Candida*. Le forme complicate presuppongono la presenza di un ospite con fattori favorenti, nei quali la sintomatologia appare più severa e vi è elevato rischio di recidiva.

Caratteristiche	Complicata	Non complicata
Paziente tipo	Presenza di comorbidità: diabete mellito scompensato, debilitazione, trattamenti mielosoppressivi (corticosteroidi, immunosoppressori), antibiotico terapia recente/protratta, leucemie, linfomi, AIDS	Nessuna comorbidità
Sintomatologia	Severa	Moderata
Frequenza	Ricorrente	Sporadica
Organismo	Prevalente <i>Candida non-albicans</i>	Prevalente <i>C. albicans</i>

mina la terapia. Gli schemi terapeutici sono molteplici ed è possibile scegliere la formulazione anche in base alle preferenze della paziente. Il partner asintomatico non necessita di trattamento; in caso di sintomi soggettivi e/o di segni obiettivi di balanite, l'uso di medicazioni topiche (latte) è in genere prontamente risolutivo. In tabella 3 sono riportati i principali schemi di trattamento.

Forme complicate

Le forme complicate sono quelle che occorrono in pazienti che presentano comorbidità in corso, in modo particolare nei soggetti con diabete mellito scompensato, deficit dell'immunità cellulo-mediata (AIDS, leucemie) ed in quelli che assumono immunosoppressori in modo cronico (corticosteroidi, ciclosporina)^{1,23}. Le forme complicate necessitano di un trattamento prolungato e di una personalizzazione della terapia che tenga conto degli eventuali fattori di rischio presenti (diabete non

compensato, terapie antibiotiche a lungo termine concomitanti, ecc.). E' inoltre indispensabile in questi casi isolare la specie implicata nell'infezione, nonché valutare le complicanze di tipo allergico e lo status immunologico della paziente²². Gli schemi terapeutici riportati in tabella 3 sono quelli condivisi dalle principali Istituzioni europee ed americane^{14,16}. La possibilità di somministrare antimicotici orali per periodi molto brevi (3 giorni o in unica dose), consente una elevata compliance e permette alla totalità delle pazienti di portare a compimento il programma terapeutico^{22,24}.

Forme recidivanti

Si stima che il 30-40% delle donne che abbia manifestato un primo episodio manifesterà nei mesi successivi una recidiva. Questa può avvenire anche a distanza di molti mesi dal primo episodio o non ripresentarsi ulteriormente nel corso della vita. Tuttavia il 5-10% delle pa-

Le vulvovaginiti recidivanti devono essere trattate con una prima fase di induzione, della durata di 10-14 giorni con un triazolo orale ad ampio spettro d'azione e, successivamente, con un programma di mantenimento della durata di 6 mesi.

zienti svilupperà una forma ricorrente. Si definiscono ricorrenti le vulvovaginiti che si presentino con una frequenza ≥ 4 episodi nell'ultimo anno. In questi casi il 30-35% delle infezioni è sostenuto da *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, e *Saccharomyces cerevisiae*². L'infezione si può estendere alle pieghe inguinali e alla regione perineale e perianale, con la presenza delle tipiche chiazze succenturiate eritematose e papulopustolose. La gestione di questa forma risulta particolarmente complessa, in quanto gli usuali schemi di terapia antimicotica risolvono l'attacco acuto, ma non prevengono le recidive. La diagnosi deve basarsi sulla coltura cellulare con identificazione del micete responsabile e relativo antimicogramma. I prelievi vanno effettuati oltre che in vagina, anche nel retto e nel cavo orale; il partner va testato per presenza di miceti con esami colturali condotti a livello del solco balanoprepuziale, del cavo orale e, ove possibile, del liquido seminale. Le esperienze riportate in letteratura sottolineano il possibile ruolo della trasmissione sessuale, soprattutto per quanto riguarda i contatti di tipo orogenitale^{25,26}.

I fattori di rischio noti, quali diabete mellito, contraccezione orale, scarsa igiene, abbigliamento inadeguato (pantaloni stretti, jeans, collant, salvaslip, ecc.) vanno identificati e corretti, se non

Figura 4. Rapporto fra concentrazione plasmatica e concentrazione nella mucosa vaginale di itraconazolo dopo somministrazione di 3 dosi singole da 200 mg per 3 giorni. (Gorlero F et al. 1993²⁰).

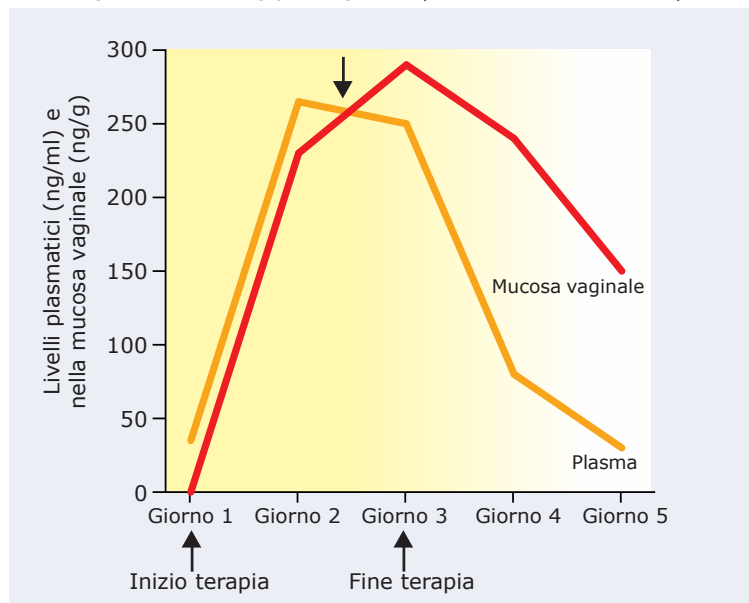


Tabella 3. Modalità di trattamento delle forme non complicate. La scelta fra via orale e via topica deve essere dettata oltre che dalla preferenza della paziente dalla eventuale presenza di fattori favorenti, dall'età e dalle condizioni generali.

Terapia orale	Terapia topica
Itraconazolo 2 cpr/die da 100 mg x 3 giorni 2 cpr x 2/die da 100 mg x 1 giorno	Tioconazolo 1 ovulo/die da 100 mg x 6 giorni
Fluconazolo 150 mg in monosomministrazione	Clotrimazolo 1 applicazione di crema vaginale (30 gr/die x 6 gg)
Ketoconazolo 2 cpr/die da 200 mg x 5 giorni	Econazolo 1 ovulo/die (150 mg x 6 gg)
	Miconazolo 1 ovulo/die (100 mg x 7 gg)

rimossi. Gli schemi terapeutici attualmente ritenuti più validi prevedono un primo attacco farmacologico prolungato con un triazolo per via orale caratterizzato da bassi tassi di resistenza, seguito dagli schemi di mantenimento riportati in tabella 4 per una durata di 6 mesi.

Forme non-albicans

Alcune specie di *Candida non-albicans* sono naturalmente resistenti agli azoli, in particolare sono stati segnalati numerosi casi di resistenza a fluconazolo. *Candida glabrata* e *Candida tropicalis* resistono a dosaggi di fluconazolo maggiori di quelli utilizzati con successo per *Candida albicans*. La diagnosi è solo colturale, in quanto l'esame microscopico è sovente negativo per la ricerca di pseudoife e il qua-

dro clinico poco specifico. Il trattamento delle vulvovagini ricorrenti sostenute da specie di *Candida non-albicans* rimane a tutt'oggi uno degli aspetti più dibattuti. Sia le Linee Guida IDSA sia quelle dei Centers for Disease Control (CDC), suggeriscono per le forme non-*albicans* diverse opportunità terapeutiche, con l'impiego sia di sostanze topiche sia della via sistemica^{14,15}.

Nelle Linee Guida dei CDC 2002 ed in quelle IDSA del 2000 si suggerisce come prima linea l'impiego di itraconazolo 200 mg/die per 3 giorni. Con riferimento alla via topica è indicato l'impiego di flucitosina crema al 4% (non disponibile in Italia) o l'applicazione di acido borico in ovuli al dosaggio di 300-600 mg/die per 14 giorni. L'acido

borico ha una provata azione fungistatica e moderatamente batteriostatica, ma il suo esatto meccanismo d'azione non è ancora del tutto dimostrato. Nonostante tale schema terapeutico, il 50-55% delle pazienti recidiva ulteriormente a 6 mesi dalla fine del trattamento²⁷.

Conclusioni

Benché le vulvovaginiti da *Candida* siano un'infezione frequente nella donna sessualmente attiva, la gestione della sintomatologia e l'eradicazione microbiologica non possono prescindere da una corretta diagnosi. In concomitanza con l'episodio primario, la donna deve essere informata circa i fattori di rischio/predisponenti eventualmente presenti e si deve proce-

Tabella 4. Piano terapeutico della vulvovaginite cronica. Dopo la fase di induzione della durata di 14 giorni con un triazolo sistemico si procede alla profilassi delle recidive. Quest'ultima, della durata di 6 mesi, può essere sia topica che sistemica.

Modalità	Farmaco	Posologia e durata	
Attacco	Itraconazolo	200 mg/die x 10-14 gg	
	Fluconazolo	200 mg /die x 10-14 gg	
Mantenimento	Terapia orale	Itraconazolo	200 mg/die i primi 2 giorni del ciclo x 6 mesi
		Fluconazolo	150 mg/settimana x 6 mesi
		Ketoconazolo	100 mg/die x 6 mesi
	Terapia topica	Azoli	Quotidianamente

dere alla loro rimozione. La paziente deve inoltre essere informata circa la possibilità di recidive. Il trattamento prevede la somministrazione di farmaci sia per via locale che sistemica e, nei soggetti a rischio di recidiva, que-

sta deve essere preferita. In presenza di colture positive in siti extragenitali è necessario provvedere alla loro "bonifica" con un triazolo per via orale caratterizzato da elevati tassi di eradicazione microbiologica. Nelle for-

me recidivanti si deve prevedere la profilassi delle recidive con un programma terapeutico semplice e di lunga durata, in modo da agevolare la compliance e recuperare alla risposta il maggior numero di pazienti. **TiM**

Bibliografia

1. **Nyirjesy P, Sobel JD.** Vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30:671-684.
2. **Nyirjesy P, Seeney SM, Grody MH, et al.** Chronic fungal vaginitis: the value of cultures. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:820-823.
3. **Parazzini F, Di Cinatio E, Chiantera V, et al.** Determinants of different *Candida* species infections of the genital tract in women. *Sporachrom Study Group. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 93:141-145.
4. **Odds FC.** Candidosis of the genitalia. In: *Odds FC: Candida and Candidosis Bailliere Tindall 2nd Ed.* 1988: 124.
5. **Corsello S, Spinillo A, Osnengo G, et al.** An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:66-72.
6. **MacNeill C, Carey JC.** Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Curr Womens Health Rep* 2001; 1:31-35.
7. **de Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, et al.** Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis* 2002; 2:1.
8. **Guaschino S.** Le vulvovaginiti recidivanti da *Candida*. In: *Guaschino S: Progressi clinici - Ginecologia ed Ostetricia. Le Infezioni in Ostetricia e Ginecologia.* Ed. Piccin (Padova) 1995; Vol. 3/2: 79-98.
9. **Nyirjesy P.** Chronic vulvovaginal candidiasis. *Am Fam Physician* 2001; 63:697-702.
10. **Guaschino S, Spinillo A, Iasci A.** Vulvovaginite da *Candida*: Fisiopatologia e attuali approcci terapeutici. *Giorn It Ost Gin* 1992; 9: 557-560.
11. **Sobel JD.** Vulvovaginitis due to *Candida glabrata*. An emerging problem. *Mycoses* 1998; 41(Suppl 2):18-22.
12. **Eckert LO, Hawes SE, Stevens CE, et al.** Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol* 1998; 92:757-765.
13. **Novikova N, Yassievich E, Mardh PA.** Microscopy of stained smears of vaginal secretion in the diagnosis of recurrent vulvovaginal candidosis. *Int J STD AIDS* 2002; 13:318-322.
14. **Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al.** Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 30:662-678.
15. **Centers for Disease Control and Prevention.** Sexually transmitted disease treatment guidelines 2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51 (RR-6). Accessibile da www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5106a1.htm
16. Management of genital candidiasis. Working Group of the British Society for Medical Mycology. *BMJ* 1995; 310:1241-1244.
17. **Sobel JD.** Treatment of vaginal *Candida* infections. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3:1059-1065.
18. **Edelman DA, Grant S.** One-day therapy for vaginal candidiasis. A review. *J Reprod Med* 1999; 44:543-547.
19. **Heykants J, Van Peer A, Lavrijsen K, et al.** Pharmacokinetics of oral antifungals and their clinical implications. *BJ Clin Practice* 1990; 44 (9 Suppl) 50-56.
20. **Gorlero F, et al.** Itraconazole plasma and vaginal mucosal levels in patients with itraconazole 200 mg once daily for 3 consecutive days. *Drug Invest* 1993; 6(I):22-24.
21. **Ringdahl EN.** Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am Fam Physician* 20001; 61:3306-3312.
22. **Barousse MM, Van Der Pol BJ, Fortenberry D, et al.** Vaginal yeast colonisation, prevalence of vaginitis, and associated local immunity in adolescents. *Sex Transm Infect* 2004; 80:48-53.
23. **Sobel JD.** Management of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Drugs* 2003; 63:1059-1066.
24. **De Punzio C, Garutti P, Mollica G, et al.** Fluconazole 150 mg single dose *versus* itraconazole 200 mg per day for 3 days in the treatment of acute vaginal candidiasis: a double-blind randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106:193-197.
25. **Schmid J, Rotman M, Reed B, et al.** Genetic similarity of *Candida albicans* strains from vaginitis patients and their partners. *J Clin Microbiol* 1993; 31:39-46.
26. **Fong IW.** The value of treating the sexual partners of women with recurrent vaginal candidiasis with ketoconazole. *Genitourin Med* 1992; 68:174-176.
27. **Guaschino S, De Seta F, Sartore A, et al.** Efficacy of maintenance therapy with topical boric acid in comparison with oral itraconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:598-602.