

Raccomandazioni per la diagnosi ed il trattamento delle vaginiti

International Society for the Study of Vulvovaginal Disease

Editori:

Pedro Vieira-Baptista, Colleen K. Stockdale, Jack Sobel



Gennaio 2024

Cita il documento come:

Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J (eds). *Raccomandazioni per la diagnosi ed il trattamento delle vaginiti*, International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. Lisboa: Admedic, 2023

ISBN: 978-989-53489-7-8

Deposito legale: 531346/24

DOI: <https://doi.org/10.59153/adm.rdtv.004>

Proprietà

ISSVD

www.issvd.org

Edito da

Ad Médic, Lda.

www.admedic.pt

Pubblicazione originale maggio 2023

Pubblicazione in italiano maggio 2024

Questa pubblicazione è stata ispirata dagli obiettivi e dalla missione della Società Internazionale per lo Studio delle Malattie Vulvovaginali (ISSVD) che sono:

- promuovere la comunicazione internazionale tra ginecologi, patologi, dermatologi e altri operatori sanitari;
- stabilire un accordo internazionale sulla terminologia e le definizioni delle malattie vulvovaginali;
- promuovere l'indagine clinica, la ricerca di base e la diffusione della conoscenza in questo campo.

Visita www.issvd.org per maggiori informazioni.

INDICE

Autori	13
Prefazione	17
Note	19
CAPITOLO 1 – Le secrezioni vaginali normali	21
1.1 Il microbioma vaginale e altri componenti della normale secrezione vaginale	21
Componenti della cellula ospite	22
Componenti solubili e muco	23
Microorganismi	23
Batteri	23
Virus	24
Lieviti	25
1.2 Variazioni normali delle secrezioni vaginali durante il ciclo mestruale	25
1.3 Normale secreto vaginale in caso di carenza fisiologica di estrogeni (ragazze in fase pre-mestruale e post-partum e donne in post-menopausa)	27
1.4 Il secreto vaginale normale durante la gravidanza	28
1.5 Fattori che contribuiscono alle variazioni nella composizione delle secrezioni vaginali	29
Lo Stress	29
Attività sessuale	29
Lavande vaginali	29
Fumo	30
Dieta	30
1.6 Differenze in base alla etnia nella composizione del secreto vaginale e del microbiota vaginale	30
1.7 Riassunto e conclusioni	31
Raccomandazioni	31
Bibliografia	31
CAPITOLO 2 – Metodologie diagnostiche	37
2.1 Introduzione	37
2.2 pH	37
2.3 Test dell'odore (<i>whiff test</i>)	39
2.4 La microscopia a fresco	39
2.5 Gram e altre tecniche di colorazione	44
2.6 Colture	46
2.7 Criteri di Amsel	47

2.8 Test enzimatici	49
2.9 Test molecolari	50
Raccomandazioni	54
Bibliografia	56
CAPITOLO 3 – Vaginosi batterica	61
3.1 Introduzione	61
3.2 Eziologia e patofisiologia	62
3.3 Prevalenza ed epidemiologia	63
Prevalenza stimata globale e regionale di vaginosi batterica	63
Prevalenza della vaginosi batterica tra le donne gravide	64
Prevalenza di vaginosi batterica tra le altre popolazioni/sottogruppi di donne	65
3.4 Fattori di rischio	65
3.5 Complicanze	66
Parto prematuro	67
Endometrite febbre/postparto	67
Cellulite della cupola vaginale in seguito ad isterectomia	67
Infezione post aborto	67
Malattia infiammatoria pelvica	67
Altre infezioni sessualmente trasmissibili	68
3.6 Segni e sintomi	68
3.7 Diagnosi	69
Diagnosi clinica	69
Diagnosi con colorazione di Gram	70
Colturali	72
<i>Point-of-care test</i> (non molecolari)	72
Diagnostica molecolare	72
Diagnosi differenziale	73
3.8 Trattamento	74
I principi di trattamento per le donne non gravide – Selezione del farmaco, dosaggio, effetti avversi ed efficacia	75
Trattamento orale <i>versus</i> vaginale	75
Metronidazolo	75
Clindamicina	76
Panoramica dei trattamenti di seconda linea e alternativi	76
Dequalinio cloruro	76
Tinidazolo	76
Secnidazolo	77

Valutazioni mirate dei trattamenti sperimentali/sotto studio	77
Efficacia dei probiotici per il trattamento della vaginosi batterica	77
<i>Follow-up</i>	78
Schemi di trattamento durante la gravidanza e l'allattamento	78
Altre considerazioni	78
Counselling-gestione delle pazienti in corso di trattamento per infertilità	78
Screening e trattamento della vaginosi batterica asintomatica in gravidanza	79
Strategie di screening preoperatorio per la vaginosi batterica	79
Gestione dei partner sessuali	79
Gestione della vaginosi batterica ricorrente e refrattaria	79
3.9 Situazioni speciali	81
Infanzia	81
Donne in postmenopausa	82
Immunosoppressione	82
Vaginosi batterica in gravidanza	83
3.10 Prospettive future	84
Raccomandazioni	85
Bibliografia	86
CAPITOLO 4 – Candidiasi	97
4.1 Introduzione	97
4.2 Eziologia e fisiopatologia	97
4.3 Prevalenza ed epidemiologia	98
4.4 Fattori di rischio	99
4.5 Classificazione della candidiasi vulvovaginale	99
Infezioni severe	100
Infezioni ricorrenti	100
Infezioni da <i>Candida non albicans</i>	100
4.6 Segni e sintomi	101
4.7 Diagnosi	102
4.8 Trattamento della candidiasi vulvovaginale	104
Colonizzazione asintomatica	104
Candidiasi vulvovaginali non complicate	104
Candidiasi vulvovaginali ricorrenti da <i>Candida Albicans</i>	105
Vulvovaginiti da <i>Candida non albicans</i>	106
4.9 Casi particolari	107
Bambine prepubere	107
Gravidanza	107
Postpartum e donne in allattamento	108

Menopausa	108
Immunosoppressione	108
4.10 Prospettive future	109
Raccomandazioni	110
Bibliografia	111
CAPITOLO 5 – Trichomoniasi	115
5.1 Introduzione	115
5.2 Eziologia e fisiopatologia	115
5.3 Prevalenza ed epidemiologia	117
5.4 Fattori di rischio	117
5.5 Complicazioni	118
Esiti avversi del parto	118
Rischio di infezione da HIV	119
Rischio di altre IST	120
Malattia infiammatoria pelvica	120
Infertilità	120
Rischio di cancro cervicale	121
5.6 Segni e sintomi	121
5.7 Diagnosi	121
5.8 Trattamento e <i>follow up</i>	124
5.9 Situazioni particolari	126
Neonati	126
Donne in gravidanza e in allattamento	126
Ipersensibilità al 5-nitroimidazolo	126
Infezione persistente da <i>T.vaginalis</i>	127
Donne infette da HIV	128
Gestione del partner	128
5.10 Prospettive future	128
Raccomandazioni	129
Bibliografia	130
CAPITOLO 6 – Vaginosi citolitica, lattobacillosi, leptotricosi	137
6.1 Introduzione	137
6.2 Vaginosi citolitica	137
Prevalenza ed epidemiologia	138
Fattori di rischio	138
Complicanze	138

Segni e sintomi	138
Diagnosi	138
Trattamento	139
Condizioni particolari (infanzia, gravidanza, post-parto/allattamento, menopausa, immunosoppressione)	140
Prospettive future	140
6.3 Leptotricosi	140
Prevalenza ed epidemiologia	141
Fattori di rischio	141
Complicanze	142
Segni e sintomi	142
Diagnosi	143
Trattamento	143
Situazioni speciali (infanzia, gravidanza, pos partum/allattamento, menopausa, immunosoppressione)	144
6.4 Prospettive future	144
Raccomandazioni	144
Bibliografia	145
CAPITOLO 7 – Vaginite aerobica / vaginite infiammatoria desquamativa	147
7.1 Introduzione	147
7.2 Eziologia e fisiopatologia	148
7.3 Prevalenza ed epidemiologia	149
7.4 Fattori di rischio	149
7.5 Complicanze	149
7.6 Segni e sintomi	150
7.7 Diagnosi	151
7.8 Trattamento	152
7.9 Situazioni particolari (gravidanza, post-partum/allattamento)	154
7.10 Prospettive future	155
Raccomandazioni	156
Bibliografia	156
CAPITOLO 8 – Atrofia Vulvovaginale	161
8.1 Introduzione	161
8.2 Eziologia e fisiopatologia	161
8.3 Prevalenza ed epidemiologia	162
8.4 Complicanze	163
8.5 Segni e sintomi	164

8.6 Diagnosi	164
8.7 Trattamento	166
Lubrificanti e creme idratanti vaginali	167
Terapia con estrogeni (sistemica e vaginale) e modulatore selettivo del recettore estrogenico	167
Terapia vaginale con androgeni (testosterone)	169
Terapia vaginale con deidroepiandrosterone (prasterone)	169
LASER vaginale	170
Radiofrequenza vaginale	171
Riabilitazione del pavimento pelvico	171
8.8 Situazioni particolari (post-partum /allattamento, cancro al seno)	171
8.9 Prospettive future	172
Raccomandazioni	173
Bibliografia	174
CAPITOLO 9 – Vaginite nelle bambine	179
9.1 Introduzione	179
9.2 La vagina nella bambina prepuberale	179
Il vestibolo	179
L'imene	179
La vagina e le perdite vaginali	180
9.3 Come effettuare un esame vaginale in una bambina	181
9.4 Test per diagnosticare infezioni	182
9.5 Perdite vaginali	182
Perdite vaginali su base infettiva	183
Vaginite batterica	183
Introduzione	183
Prevalenza	183
Eziologia e fisiopatologia	183
Fattori di rischio	183
Segni e sintomi	183
Diagnosi	184
Trattamento	184
Ossiuri	185
Introduzione	185
Eziologia e fisiopatologia	185
Prevalenza	185
Fattori di rischio	185

Segni e sintomi	185
Diagnosi	185
Trattamento	186
Candidiasi	186
Vaginosi batterica	186
Altre infezioni che causano vaginite	187
Corpi estranei vaginali	187
Introduzione	187
Eziologia e fisiopatologia	188
Prevalenza	188
Segni e sintomi	188
Diagnosi	188
Trattamento	188
9.6 Dermatosi e dermatiti che coinvolgono la vagina	189
Raccomandazioni	189
Bibliografia	190
CAPITOLO 10 – Prebiotici, probiotici e simbiotici per vaginiti e vaginosi	193
10.1 Introduzione	193
10.2 Vaginosi batterica	194
Probiotici	194
Probiotici per la vaginosi batterica in gravidanza	196
Prebiotici e simbiotici	197
Raccomandazioni cliniche	197
10.3 Candidosi vulvovaginale	198
Probiotici	198
Prebiotici e simbiotici	199
Raccomandazioni cliniche	199
10.4 Vaginite aeróbica / Vaginite infiammatoria desquamativa	199
Probiotici	199
Prebiotici e simbiotici	200
Raccomandazioni cliniche	200
10.5 Tricomoniasi	200
Probiotici	200
Prebiotici e simbiotici	201
Raccomandazioni cliniche	201
10.6 Conclusione	201
Raccomandazioni	202
Bibliografia	202

INDICE DELLE FIGURE

FIGURA 1.1 Normale secrezione vaginale. A – Esame microscópico a fresco (400x, contrasto di fase) B – Colorazione di Gram (1000x, obiettivo ad immersione)	21
FIGURA 1.2 Microscopia a fresco di un campione vaginale raccolto da una donna che allatta (400x, contrasto di fase)	27
FIGURA 2.1 Misurazione del pH vaginale.	38
FIGURA 2.2 Esame microscopico a fresco (400x, contrasto di fase). A– Normal B– Vaginosi batterica C– Candidiasi D– Tricomoniasi E– Vaginosi citolitica F– Leptothrix G– Vaginite infiammatoria (vaginite aerobica grave) H– Atrofia vaginale	40
FIGURA 2.3 Esame microscopico a fresco (400x); microbiota granulare suggestivo di vaginosi batterica. A– Senza contrasto di fase B– Con contrasto di fase	41
FIGURA 2.4 Prelievo di campione di perite vaginali per microscopia a fresco.	41
FIGURA 2.5 Microscopia a fresco con contrasto di fase (400x) mostra la presenza di “infezioni miste” (<i>Candida spp.</i> e vaginosi batterica).	48
FIGURA 3.1 Prelievo di secrezione vaginale in caso di vaginosi batterica.	68
FIGURA 3.2 Esame microscopico a fresco (400x, contrasto di fase). A–C– Vaginosi batterica: assenza di lattobacilli, microbiota granulare e presenza di <i>clue cells</i> (osservata in A)	69
FIGURA 3.3 Colorazione di Gram (1000x, obiettivo ad immersione). A e B– Vaginosi batterica (osservata <i>clue cell</i> in B)	70
FIGURA 4.1 Candidosi vulvovaginale acuta. Secrezioni vaginali a ricotta, eritema vulvare ed edema.	101
FIGURA 4.2 Candidiasi vulvovaginale acuta. Eritema e fissurazioni nei solchi interlabiali.	101
FIGURA 4.3 Candidosi vulvovaginale acuta. Secrezione biancastra adesa alle pareti laterali della vagina e alla cervice.	102
FIGURA 4.4 Esame microscopico a fresco (400x, contrasto di fase). A– Blastospore (culture positive per <i>C. krusei</i>) B– lfe e blastospore (culture positive per <i>C. albicans</i>)	102
FIGURA 4.5 Colorazione de Gram (400x, obiettivo ad immersione). A– Blastospore B– lfe e blastospore	103

FIGURA 5.1	A e B – <i>Trichomonas</i> visti con la colorazione di Gram (1000x, immersione in olio).	116
FIGURA 5.2	Collo dell útero con aspetto a fragola.	121
FIGURA 5.3	Microscopia in umido. A– Diversi trichomonas e infiammazione (200x) B– <i>Trichomonas</i> con le sue strutture tipiche: flagelli all'esterno e idrogenosomi all'interno (400x) C– Diversi trichomoas, infiammazione e vaginosi batterica (400x, contrasto di fase)	122
FIGURA 6.1	Secrezione vaginale típica associata a vaginosi citolítica.	138
FIGURA 6.2	Vaginosi citolítica. A– Microscopia a fresco (400x, contrasto di fase) B– Colorazione di Gram (1000x, immersione in olio); C– Papa test (convenzionale) (400x)	139
FIGURA 6.3	<i>Leptothrix</i> vista in microscopia a fresco (400x, contrasto di fase). A– <i>Leptothrix</i> e microbiota normale B– <i>Leptothrix</i> e blastospore di <i>Candida spp.</i>	142
FIGURA 6.4	<i>Leptothrix</i> osservato con colorazione di Gram (1000x, obiettivo ad immersione).	143
FIGURA 7.1	Vaginite aerobica grave/vaginite infiammatoria desquamativa. A– Petecchie vaginali e cervicali B– Perdite abbondanti C– Coinvolgimento vestibolare	150
FIGURA 7.2	Vaginite aeróbica/vaginite infiammatoria desquamativa in microscopia a fresco (400x, contrasto di fase). A– Vaginite aerobica moderata B e C– Vaginite aerobica grave/vaginite infiammatoria desquamativa	151
FIGURA 7.3	Aspetti della vaginite aerobica/desquamativa infiammatoria con colorazione di Gram (1000x, immersione in olio). Catene di cocchi visibili in A e B	152
FIGURA 8.1	A e B - Colposcopia di donna in post menopausa. Perdita di rugosità vaginale, petecche e maggior facilità al sanguinamento.	163
FIGURA 8.2	Diagramma di flusso per la valutazione clinica nel sospetto di atrofia vaginale/ vaginite atrofica.	165
FIGURA 8.3	Esame microscópico a fresco (400x, contrasto di fase). A– Atrofia vaginale B– Vaginite atrofica	165
FIGURA 8.4	Colorazione di Gram (1000x, immersione in olio), atrofia vaginale. A– Atrofia vaginale B– Vaginite atrofica	166
FIGURA 9.1	Esame microscópico a fresco (200x) da vagina di donna pré-púbere. A– Presenza esclusiva di células parabasali; assenza di lattobacilli B– Presenza dei infiammazione in un caso di vagin soi batterica	180
FIGURA 9.2	Eritema vulvare e perianale in un caso di vaginite batterica (<i>S. pyogenes</i>).	183

Editori:

Pedro Vieira-Baptista (<https://orcid.org/0000-0001-5335-6770>)

Colleen K. Stockdale (<https://orcid.org/0000-0003-0074-3261>)

Jack Sobel (<https://orcid.org/0000-0002-5589-4609>)

Autori (ordine alfabetico):

Susana Aidé (<https://orcid.org/0000-0002-4212-0022>)

Maternal and Child Department, Faculty of Medicine, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brazil

Lower Genital Tract Disease, Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil

Jacob Bornstein (<https://orcid.org/0000-0003-1932-5270>)

Bar-Ilan University Faculty of Medicine

Fulvio Borella (<https://orcid.org/0000-0001-8398-7557>)

Gynecology and Obstetrics 1, Department of Surgical Sciences, City of Health and Science, University of Turin, Turin, Italy.

Catriona Bradshaw (<https://orcid.org/0000-0002-6643-5678>)

Melbourne Sexual Health Centre Monash University, Victoria, Australia

Libby Edwards (<https://orcid.org/0009-0001-8902-5532>)

Southeast Vulvar Clinic, NC, USA

Sophia Ehrström (<https://orcid.org/0000-0001-8945-9050>)

Considra Gyn, Nacka Hospital, Stockholm, Sweden

Karolinska Institutet, Danderyd Hospital, Stockholm, Sweden

Gayle Fischer (<https://orcid.org/0000-0002-6382-2576>)

The University of Sydney, NSW, Australia

Royal North Shore Hospital, St Leonard's, NSW, Australia

Švitrigailė Grincevičienė (<https://orcid.org/0000-0003-0370-0523>)

Vilnius University, Life Science Centre, Institute of Biotechnology, Vilnius, Lithuania

Patricia J. Kissinger (<https://orcid.org/0000-0002-2038-9151>)

Tulane University School of Public Health and Tropical Medicine, LA, USA

Roni Kraut (<https://orcid.org/0000-0003-3354-4955>)

Department of Family Medicine, University of Alberta, Alberta, Canada

Iara Linhares (<https://orcid.org/0000-0002-7846-6885>)

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of São Paulo, Brazil

Colin MacNeill (<https://orcid.org/0009-0000-7486-2701>)

Vulvovaginal Service, Department of Obstetrics & Gynecology, Harvard Vanguard Medical Associates, Atrius Health, MA, USA

José Martinez de Oliveira (<https://orcid.org/0000-0001-8608-0248>)

Heath Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

Werner Mending (<https://orcid.org/0000-0002-6845-9411>)

German Center for Infections in Gynecology and Obstetrics, at Helios University Hospital, Wuppertal, Germany

Caroline Mitchell (<https://orcid.org/0000-0001-9924-2349>)

Vincent Center for Reproductive Biology, Massachusetts General Hospital, MA, USA
Harvard Medical School, MA, USA

Christina A. Muzny (<https://orcid.org/0000-0002-4005-3858>)

Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

Paul Nyirjesy (<https://orcid.org/0000-0001-5309-2971>)

Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA

Caroline Oliveira (<https://orcid.org/0000-0002-7207-7969>)

Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brazil

Faustino R. Pérez-López (<https://orcid.org/0000-0002-2801-416X>)

Faculty of Medicine, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, Spain

Erica L. Plummer (<https://orcid.org/0000-0001-5710-2671>)

Central Clinical School, Monash University, Melbourne, Australia

Mario Preti (<https://orcid.org/0000-0002-1573-3114>)

Department of Surgical Sciences, University of Torino, Torino, Italy

Koray Görkem Saçınıtı (<https://orcid.org/0000-0002-8602-9714>)

Ankara University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

Francesco de Seta (<https://orcid.org/0000-0003-1611-0813>)

Department of Medical, Surgical and Health Sciences, University of Trieste, Trieste, Italy
Institute of Maternal and Child Health IRCCS B. Garofolo, Trieste, Italy

Ana Rita Silva (<https://orcid.org/0009-0003-7587-3922>)

Unilabs Portugal - Molecular Laboratory Diagnostics, Porto, Portugal

Henrique Soares (<https://orcid.org/0000-0001-6864-9912>)

Neonatology Department, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal
Department of Gynecology-Obstetrics and Pediatrics, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Jack Sobel (<https://orcid.org/0000-0002-5589-4609>)

Wayne State University School of Medicine, MI, USA

Ryan Sobel (<https://orcid.org/0000-0002-1959-2910>)

Jefferson Health, Philadelphia, PA, USA
Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA

Carlos Sousa (<https://orcid.org/0000-0003-0708-6874>)

Unilabs Portugal - Molecular Laboratory Diagnostics, Porto, Portugal

Colleen K. Stockdale (<https://orcid.org/0000-0003-0074-3261>)

Department of Obstetrics & Gynecology, University of Iowa City, IA, USA

Päivi Tommola (<https://orcid.org/0009-0000-2634-474X>)

University of Helsinki, Finland

Isabel do Val (<https://orcid.org/0000-0002-9885-2724>)

Maternal and Child Department, Faculty of Medicine, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brazil

Lower Genital Tract Disease, Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil

Gary Ventolini (<https://orcid.org/0000-0001-8067-7342>)

School of Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center PB, TX, USA

Hans Verstraelen (<https://orcid.org/0000-0002-4070-1587>)

Department of Obstetrics & Gynecology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Department of Human Structure and Repair, Faculty of Medicine & Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium

Pedro Vieira-Baptista (<https://orcid.org/0000-0001-5335-6770>)

Lower Genital Tract Unit, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

Hospital Lusíadas Porto, Porto, Portugal

Department of Gynecology-Obstetrics and Pediatrics, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Conflitti di interesse

Catriona Bradshaw

- **Research funding:** National Health and Medical Research Funding and Australian Research Council

Werner Mendling

- **Advisory Boards:** Bayer AG, Gedeon Richter Plc., Johnson & Johnson Inc., Meda Pharma GmbH, PhagoMed Biopharma GmbH, Dr. August Wolff GmbH & Co.
- **Consultant fees/honoraria:** Aristo Pharma GmbH, Bayer AG, Dr. August Wolff GmbH & Co., Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH, KARO Pharma AB, Medinova AG, Pierre Fabre SA, Sekisui Diagnostics Co.

Caroline Mitchell

- **Research funding:** Scynexis Inc.
- **Consultant fees/honoraria:** Ferring Pharmaceuticals Plc., Scynexis Inc., UpToDate Inc.

Christina A. Muzny

- **Research funding:** NIH/NIAID, Abbott, Gilead Inc., Lupin Inc.
- **Consultant fees/honoraria:** Scynexis Inc., BioNTech SE, Cepheid Inc., Abbott, Roche AG
- **Honoraria for educational speaking events and reviews:** Visby Medical Inc., Scynexis Inc., Elsevier Ltd, UpToDate Inc.

Paul Nyirjesy

- **Consultant fees/honoraria:** Mycovia Pharmaceuticals Inc., Scynexis Inc., Hologic Inc.

Francesco de Seta

- **Advisory Boards:** Bayer AG, Alfasigma SpA, Gedeon-Richter Plc., Medinova AG
- **Consultant fees/honoraria:** HIS Ltd, Uniderm Ltd, Depofarma SpA

Jack Sobel

- **Consultant fees/honoraria:** Mycovia Pharmaceuticals Inc., Scynexis Inc.
- **Honoraria for educational speaking events and reviews:** UpToDate Inc.

Pedro Vieira-Baptista

- **Research funding:** Seegene Inc.
- **Honoraria for educational speaking events:** Seegene Inc., Medinova AG, Merck & Co., Inc.

Tutti gli altri autori non dichiarano conflitti di interesse.

All content and data reported are exclusively of the author's responsibility.

PREFAZIONE

La diagnosi di vulvovaginite è tra le diagnosi ginecologiche più comuni sia nelle cure primarie che nelle cure specialistiche del tratto genitale inferiore in tutto il mondo, con la maggior parte delle donne che riportano almeno un episodio nel corso della loro vita. Di conseguenza, la necessità di definire una gestione uniforme, semplificata e standardizzata per diagnosticare e trattare l'infezione vulvovaginale è importante sia a livello globale che su base nazionale dove spesso gli ordini professionali medici si sono già impegnati a pubblicare linee guida per ottimizzare la terapia, ma spesso con notevoli differenze date le variazioni nella disponibilità di test diagnostici, competenza clinica, disponibilità e accesso dei farmaci. Inoltre, il rapido progresso nello sviluppo e nella disponibilità di nuovi test diagnostici e l'introduzione di nuovi agenti terapeutici impongono che le linee guida vengano aggiornate frequentemente. Purtroppo aggiornamenti tempestivi spesso non sono disponibili. Da quindi il bisogno di nuove linee-guida? La Società Internazionale per lo Studio delle Malattie Vulvovaginali (ISSVD) è unica nel suo genere con un numero di membri in tutto il mondo che riflette le esigenze e gli standard variabili di comunità diverse. Quindi la progettazione internazionale dei team di "scrittura" ha offerto un'opportunità di standardizzare le linee guida per riflettere i diversi bisogni delle donne in paesi con differenze esigenze e disponibilità del professionista. Le nuove raccomandazioni ISSVD sono progettate per superare le differenze culturali, sociali e finanziarie nelle società globali che utilizzano il nostro approccio di squadra. Un'altra caratteristica unica delle raccomandazioni dell'ISSVD è stata l'inclusione di un forte background formativo per ciascuna entità clinica insieme al razionale del trattamento. Autori di riconosciuta fama hanno analizzato gli importanti progressi nei test diagnostici con particolare riguardo alle nuove tecniche molecolari. Opinione dell'autore è che l'approccio "sindromico" non è più accettabile e che l'empirismo terapeutico deve essere evitato a tutti i costi. Le linee guida finali hanno fatto seguito ad una revisione approfondita e ad un'accesa discussione. Le nuove raccomandazioni ISSVD saranno aggiornate con cadenza regolare e avrà il compito di rappresentare le opinioni e l'esperienza dei membri della società esperti riconosciuti come tali a livello globale.

La produzione delle raccomandazioni 2023 non rappresenta solo un importante contributo alla salute delle donne ma anche un atto di altruismo da parte di tutti i contributori.

J D Sobel

Distinguished Professor of Medicine
Dean Emeritus Wayne State University School of Medicine

NOTE

Membri e non membri della Società Internazionale per lo Studio delle Malattie Vulvovaginali (ISSVD), riconosciuti come esperti nel campo delle vulvovaginiti, provenienti da diversi paesi, sono stati invitati a partecipare a questa opera.

I partecipanti sono stati coinvolti in uno o più gruppi di lavoro, a seconda delle loro competenze e interesse.

Ciascun gruppo ha eseguito una revisione sistematica e ha prodotto una bozza basata su quella. La fase successiva del processo consisteva nella discussione delle bozze, aperta a tutti i partecipanti coinvolti e allo sviluppo di questo documento. Infine, tutte le bozze sono state riviste dai redattori e re-inviate per una discussione plenaria .

I livelli di evidenza e i gradi di raccomandazione nelle tabelle finali di ogni capitolo sono basati sul “Centro di Oxford per la medicina basata sull’evidenza: livelli di evidenza”.

La versione finale del documento è stata accettata da tutti gli autori.

¹Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence.
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-200>

LE SECREZIONI VAGINALI NORMALI

(ordine alfabetico)

Švitrigailė Grincevičienė
Iara Linhares
José Martinez de Oliveira

1

1.1

Il microbioma vaginale e altri componenti della normale secrezione vaginale

Le secrezioni vaginali sono descritte come il fluido che è prodotto dalla vagina e possono essere patologiche o fisiologiche.¹ Le perdite normali sono solitamente chiare o bianche e non hanno un odore sgradevole, la loro consistenza varia da densa e appiccicosa a filamentosa.² La quantità normale di perdite vaginali è di circa 1-3 ml al giorno³ e, spesso, le donne possono avere una percezione alterata riguardo al significato delle normali perdite vaginali.⁴ A volte possono lamentare come sintomo un aumento delle perdite vaginali, ma avere invece una perdita "normale". Tuttavia, sono necessari maggiori conoscenze e l'individuazione di indicatori universali per valutare la normalità delle perdite.^{5,6}

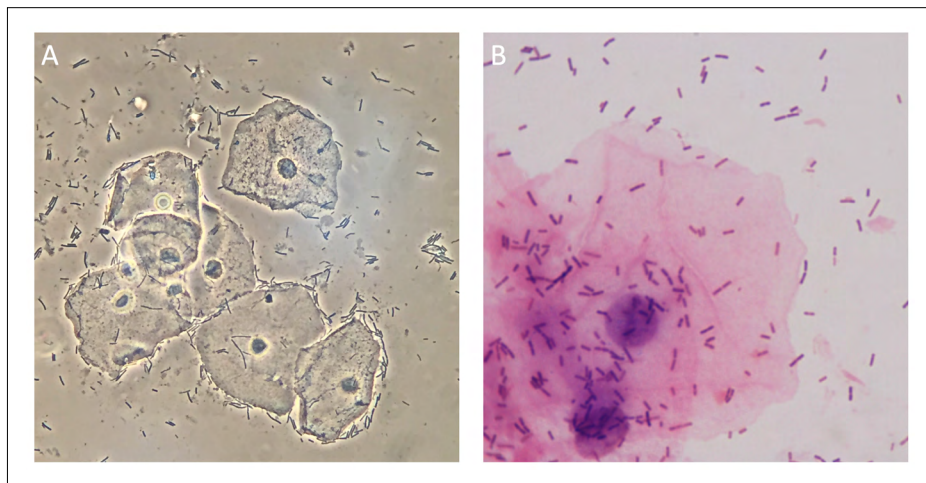


Figura 1.1 Normale secrezione vaginale.

A- Esame microscopico a fresco (400x, , contrasto di fase) B- Colorazione di Gram (1000x, obiettivo ad immersione).

I fluidi presenti in vagina comprendono quelli che hanno origine dalla vagina stessa, ma anche dalla cervice e dal tratto genitale superiore, oltre ad alcuni non prodotti dalla donna stessa.⁷ (Figura 1.1)

Di conseguenza, il valore del pH del fluido vaginale risulta dalla miscela dei secreti della cervice e della vagina e dello sperma se la donna ha avuto di recente un rapporto sessuale non protetto. La lubrificazione vaginale dipende dalla quantità e dalla qualità del trasudato proveniente dalla circolazione arteriosa. La sua quantità rappresenta la forza di pressione predominante dai vasi e dalla sua controparte, la pressione epiteliale. Il fluido interstiziale passa alla cavità e, in base alle sue proprietà reologiche, si diffonde fino a ricoprire l'intera vagina.⁸

Tra le sostanze contenute nel liquido vaginale, ce ne sono alcune volatili che ne causano l'odore caratteristico, come l'acido acetico o il cresolo.⁹ Poiché l'acido lattico è il prodotto predominante del metabolismo dei lattobacilli ed è uno dei principali agenti acidificanti del fluido vaginale, ci si aspetta che l'odore di lattati sia rappresentativo della normalità. Tuttavia, anche l'assenza di percezione dell'odore è considerata normale.

Il futuro mostrerà se, tra le oltre mille proteine presenti nel fluido vaginale, ve ne siano alcune utili per differenziare il fluido normale da quello anormale.¹⁰ I componenti delle secrezioni vaginali possono essere classificati in: cellule ospiti, microrganismi e componenti solubili; tutti e tre assieme sono responsabili di colore, odore, viscosità e quantità del fluido vaginale.

Componenti della cellula ospite

I componenti della cellula ospite comprendono cellule epiteliali e leucociti. La vagina è rivestita da più strati di epitelio squamoso stratificato e le cellule epiteliali si esfoliano continuamente nel lume vaginale.¹¹ Per questo motivo il fluido vaginale sano contiene prevalentemente cellule dello strato superficiale della vagina e dell'epitelio esocervicale, perché non sono tenute insieme dalle tight junctions.^{11,12} Le cellule epiteliali impiegano circa 96 ore per passare dallo strato basale a quello apicale; si perde uno strato cellulare ogni 4 ore, tuttavia, la velocità di desquamazione varia in base ai rapporti sessuali, all'uso di prodotti vaginali e allo stato ormonale. La disgregazione delle cellule epiteliali è una delle principali fonti di glicogeno, che costituisce il principale substrato dei lattobacilli. Le giunzioni tra cellule epiteliali sono più deboli rispetto a quelle della pelle e non si cheratinizzano né formano un involucro lipidico. La permeabilità è aumentata per tutti i componenti, compresi i leucociti.¹¹

Anche i leucociti fanno parte delle cellule presenti in una vagina sana, con i linfociti T che costituiscono il tipo dominante.¹³ Anche i granulociti, i linfociti B e i macrofagi sono rilevabili, ma sono componenti minori.^{13,14} La composizione dei leucociti differisce da quella del sangue, suggerendo che la loro presenza non è il risultato di un'infiltrazione "passiva" attraverso il tessuto.¹³ Tuttavia, i linfociti natural killer presenti in vagina sono simili a quelli presenti nel flusso sanguigno, contrariamente a quelli identificati nel tratto genitale superiore, e svolgono un ruolo importante nel limitare le infezioni virali.¹⁴ L'ectropion cervicale (un reperto normale dello sviluppo in cui la giunzione squamocolumnare si trova a livello dell'esocervice), quando è prominente, può causare un'aumentata presenza di leucociti nel secreto vaginale.¹⁵ Può anche verificarsi una presenza transitoria di leucociti provenienti dallo sperma del partner,

che posso essere fonte di trasmissione di malattie. Questo aspetto deve essere preso in considerazione quando si interpreta la presenza di cellule infiammatorie alla microscopia "wet mount", per cui è importante conoscere il tempo trascorso dall'ultimo rapporto sessuale.

Componenti solubili e muco

I componenti solubili comprendono le secrezioni delle cellule ghiandolari cervicali e del tratto riproduttivo superiore, i resti delle cellule epiteliali vaginali desquamate, i metaboliti dei microrganismi e molteplici prodotti trasportati in vagina dalla circolazione sistemica. Il muco cervicale riveste la superficie vaginale e forma una barriera protettiva. La composizione del muco vaginale comprende dal 2 al 5% di glicoproteine muciniche e l'1% di altri agenti secreti come anticorpi, proteine antibatteriche e peptidi. Le mucine secrete formano un gel viscoelastico. I carboidrati presenti nel fluido sono responsabili di più dell'80% del peso della mucina e sono costituiti da N-acetil-glucosamina, N-acetil-galattosamina, galattosio, glucosio e acido sialico.¹⁶ Gli estrogeni e il progesterone influenzano il pH vaginale, la viscosità e il contenuto proteico.^{16,17} La successiva liberazione di glicogeno dalle cellule esfoliate e la sua disgregazione da parte dell'amilasi vaginale forniscono un'importante fonte di nutrienti che vengono utilizzati dai lattobacilli.¹⁸ I dati mostrano che l'amilasi vaginale è prodotta sia dall'ospite sia da vari batteri (ad esempio, *Lactobacillus crispatus*, *Liners*, *Bifidobacterium lacrimalis* e *B. vaginale*).¹⁹ Degrada il glicogeno in monosaccaridi, disaccaridi e trisaccaridi, rendendolo disponibile per il metabolismo dei lattobacilli.^{19,20}

Sono state riportate concentrazioni vaginali di lipocalina associata alla gelatinasi dei neutrofili, metalloproteasi di matrice 8 e livelli di acido D- e L-lattico.¹⁸ Le cellule epiteliali vaginali sono una componente del sistema immunitario innato e rilasciano composti antimicrobici e citochine che attivano l'immunità antigene-specifica, che fa parte dei mezzi solubili della regolare secrezione vaginale.²¹ La concentrazione di cellule e composti immunoattivi in vagina varia in base alla composizione del microbiota vaginale. I livelli sono tipicamente più bassi quando *L. crispatus* è il batterio dominante.²²

Microorganismi

Batteri, funghi, virus, archei e protozoi sono presenti nei fluidi vaginali.²³ La variegata popolazione saccarolitica, composta principalmente da lattobacilli, è spesso definita come bacilli di Döderlein e sono gli organismi acidificanti più comuni del fluido vaginale.

Di seguito è riportata una descrizione generale del microbiota vaginale e di altri componenti della vagina che sono tipicamente presenti nelle donne sane in età riproduttiva. Va riconosciuto, tuttavia, che a causa della variabilità genetica, dei fattori fisiologici e delle esposizioni ambientali, è difficile definire l'ambiente vaginale "normale" che comprende tutte le donne sane.²³

Batteri

Il microbiota rilascia metaboliti e degrada i macronutrienti. Il lessico che descrive i diversi aspetti del microbioma è stato chiarito da Verstraelen *et al.*²³ Nella maggior parte delle donne, una delle quattro specie del genere *Lactobacillus* è numericamente dominante nella

vagina: *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* o *L. gasseri*.^{24,25} I lattobacilli producono acido lattico e regolano il pH, modulano l'immunità locale e rilasciano batteriocine.²⁶ La ragione per cui di solito solo una di queste specie di lattobacilli diventa predominante rimane indeterminato. La classificazione dei microbiomi vaginali più spesso citata è quella stabilita da Ravel *et al.* nel 2011, che li suddivide in cinque CST (*Community State Type*): CST-I, CST-II, CST-III e CST-V, nelle quali le specie predominanti sono *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* e *L. jensenii*, rispettivamente.^{23,24} La CST-IV è caratterizzata da un'elevata diversità batterica e nella letteratura scientifica è solitamente considerata una comunità "a rischio".^{23,27}

Quando i lattobacilli non sono numericamente abbondanti, le alternative più frequenti sono la dominanza di *Gardnerella spp.* o una situazione in cui nessun batterio costituisce più del 50% del totale delle specie batteriche identificate e, invece, si ha una miscela a composizione variabile di più specie di batteri anaerobi e facoltativi. La dominanza di *L. crispatus*, *L. jensenii* e *L. gasseri* è storicamente associata ad un ambiente vaginale sano, mentre la predominanza di *L. iners* o l'aumentata diversità dei batteri sono associati alla disbiosi vaginale.^{28,29} Va notato che la maggior parte delle donne in cui predominano questi ultimi microbi è asintomatica. *L. iners* è descritto come dotato di capacità di adattamento superiori grazie alla resistenza al perossido di idrogeno e alla tolleranza alle fluttuazioni ambientali (pH, sanguinamento mestruale, concentrazione di muco, infezioni, ormoni), oltre a contribuire alla vaginosi batterica (BV) attraverso la secrezione di inerolisina.^{29,30} La salute a lungo termine delle donne e della loro prole, piuttosto che la sola assenza di sintomi, dovrebbe essere presa in considerazione quando si valuta la "normalità" del microbioma vaginale.²³

In vagina sono presenti anche delle specie non lattobacillari, che sono talvolta prevalenti. Questa prevalenza può variare in base alle diverse fasi della vita e a fattori etnici/razziali.²³ Per esempio, *Prevotella spp.* o *Sneathia spp.* possono dominare nei neonati, mentre *Gardnerella spp.* e *Bifidobacterium spp.* possono essere riscontrati più spesso nelle donne in post-menopausa.^{31,32} *Leptotrichia amnionii* e *Fannyhessea (Atopobium) vaginae* sono più comuni tra le donne di etnia afroamericana.³³ I metodi molecolari consentono di individuare un'enorme varietà di batteri, ma la patogenicità della maggior parte di essi rimane sconosciuta; *Mycoplasma spp.* e *Ureaplasma spp.* ne sono un esempio.³⁴ L'individuazione di batteri (con l'esclusione di casi come *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*) non definisce la normalità o l'anormalità del fluido vaginale. Per esempio, *L. iners* è presente sia in donne con che senza disbiosi vaginale.³⁴ Inoltre, il rilevamento di *Gardnerella spp.* non è una prova di disbiosi.²³ Abbondanza e diversità dei batteri, la fluttuazione della CST durante il ciclo mestruale e nel corso della vita sono state descritte nella letteratura scientifica, mostrando sia l'instabilità del microbioma sia, in casi particolari, la stabilità dei modelli di fluttuazione.^{3,32,35,36}

Virus

Studi recenti hanno arricchito l'elenco dei virus identificati nella vagina di donne sane. Sono stati descritti due grandi gruppi di virus: i batteriofagi (virus che infettano i batteri) e altri virus eucariotici.^{37,38}

I batteriofagi dominanti appartengono all'ordine *Caudovirales*, in particolare i membri delle famiglie *Myoviridae*, *Siphoviridae* e *Podoviridae*.^{37,39} Tuttavia, questa predominanza può es-

sere dovuta a un bias di selezione. Altre famiglie di batteriofagi sono *Herelleviridae* e *Ackermannviridae*, *Inoviridae*, *Microviridae*, *Lipothrixviridae*, *Tectiviridae* e *Plasmaviridae*. I batteriofagi svolgono un ruolo importante nell'infiammazione della mucosa vaginale, inducendo una risposta immunitaria innata tramite l'attivazione dell'interferone di tipo 1.^{37,40} Da Costa *et al.* nel 2021, valutando campioni di 107 donne in gravidanza, hanno descritto la prevalenza di specie fagiche come: *Bacillus spp.* nel 43,6% delle donne, *Escherichia spp.* nel 40,9%, *Staphylococcus spp.* nel 36,4%, *Gokushovirus* nel 30,0% e *Lactobacillus spp.* nel 26,4%.⁴¹

Tra i virus eucariotici predominano i *Papillomaviridae*, seguiti da altri virus a doppio filamento di acido desossiribonucleico (DNA), tra cui *Polyomaviridae*, *Herpesviridae*, *Gennomoviridae*, *Adenoviridae* e *Poxviridae* e da virus a DNA a singolo filamento come quelli della famiglia degli *Anelloviridae*.^{37,42-44} Virus a DNA come *Herpesviridae*, *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae*, *Poxviridae* e *Adenoviridae* sono considerati patogeni, così come i virus a RNA (acido ribonucleico), quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e lo Zika.³⁷ Mentre è stato dimostrato che la presenza di un herpesvirus apparentemente non patogeno aumenta la sensibilità immunitaria ai batteri vaginali endogeni nei topi, nell'uomo l'influenza dei virus a DNA presenti in vagina sulla composizione batterica non è stata riportata.⁴⁵

Lieviti

La colonizzazione della vagina di donne sane da parte della *Candida spp.* si verifica frequentemente.^{46,47} Ciò nonostante, i componenti del sistema immunitario presenti nella vagina delle donne sane sono di solito in grado di impedire la conversione di *C. albicans* da lievito benigno a una forma ifale invasiva e di limitare la sua capacità di replicazione.^{48,49} Nella maggior parte delle donne sane, la presenza di un basso livello di *C. albicans* non influisce apparentemente sulla composizione della flora batterica vaginale.^{50,51} Inoltre, alcuni ricercatori hanno ipotizzato potenziali benefici, come l'inibizione di *E. coli* nei casi di colonizzazione.⁵²

C. glabrata, un lievito che non forma ife, è il secondo fungo più comune che si può isolare a livello vaginale.^{53,54} In alcune donne, soprattutto se diabetiche di tipo I, la sua presenza può essere sintomatica.^{53,55} Sembra che non sia la specie specifica, ma piuttosto l'interazione tra il patogeno (ad esempio, la secrezione di candidalysina), l'ospite (ad esempio, le citochine infiammatorie) e l'ambiente (ad esempio, microbioma, ormoni, attività sessuale) che può portare ai sintomi.⁵⁶

1.2

Variazioni normali delle secrezioni vaginali durante il ciclo mestruale

La quantità di secrezione cervicale diminuisce durante il ciclo mestruale, mentre aumenta quella vaginale. Ogni giorno, in prossimità della mestruazione, vengono prodotti circa 1-3 ml di secrezione. La sua consistenza e la sua distribuzione rimangono stabili durante l'intero ciclo mestruale.³ Le fluttuazioni cicliche di estrogeni e progesterone hanno un impatto sull'ambiente immunitario della mucosa genitale.^{57,58} L'abbondanza di proteine differisce nelle fasi follicolare, ovulatoria e luteale. Le fasi luteale e follicolare sono associate a una maggiore attivazione di neutrofili/leucociti e a vie di migrazione cellulare. Durante la fase ovulatoria, le vie antimicrobiche e di guarigione delle ferite sono aumentate, mentre quella delle citochine infiammatorie è ridotta.

Il microbioma modula le alterazioni del proteoma della mucosa vaginale dipendenti dalla fase luteale, determinando una diminuzione della funzione di barriera della mucosa in quella fase.⁵⁷

La proporzione di leucociti osservata nei vetrini per microscopia "wet mount" tende a essere stabile durante il ciclo mestruale e non è correlata alla conta dei globuli bianchi.³ L'assetto dei neutrofili, degli antimicrobici e dell'omeostasi tissutale possono essere significativamente modificati durante la fase mestruale.⁵⁷

Il microbioma vaginale di una donna sana può essere stabile in ogni ciclo mestruale o fluttuare.^{36,59,60} Le mestruazioni modificano drasticamente la composizione del microbioma. Due terzi delle donne hanno quantità elevate di lattobacilli all'inizio delle mestruazioni.³ Tuttavia, l'abbondanza di *L. crispatus* diminuisce di oltre 100 volte, mentre la proporzione di *L. iners* aumenta.⁶¹ La diversità del microbioma vaginale è molto più elevata rispetto a quella osservata durante la fase follicolare o luteale.⁵⁹ Negli ultimi giorni del ciclo mestruale si osserva una forte crescita di specie non lattobacilli, in particolare *Gardnerella spp.*, *P. bivia* e *F. vaginae*.^{3,61} Questo processo è associato all'aumento del pH vaginale. Dopo le mestruazioni, l'abbondanza di streptococchi di gruppo B, *E. coli*, *Gardnerella spp.* e *Prevotella spp.* diminuisce leggermente, mentre aumenta la quantità di *C. albicans*, *Bacteroides fragilis* e *Ureaplasma urealiticum*.³

Anche l'andamento delle mestruazioni influenza il microbioma, con un flusso più abbondante associato ad una presenza maggiore di *Propionibacterium acnes* nei campioni cervicali. Cicli regolari sono correlati negativamente con *L. vaginalis*, *L. johnsonii* e *Weissella spp.* e con livelli più bassi di metaboliti plasmatici (androstenedione, testosterone e lipoproteine a bassa densità nel siero).⁶²

L'uso della contraccezione può portare a cambiamenti del microbioma in alcune donne, mentre in altre l'impatto è minimo.^{63,64} L'uso di contraccettivi orali combinati o di sistemi intrauterini a base di levonorgestrel (LVN-IUS) non sembra avere effetti deleteri sulla composizione o sulla diversità del microbioma vaginale.^{59,65,66} Infatti, alcuni dati suggeriscono che l'uso di ormoni sessuali per la contraccezione favorisca l'eubiosi; questo effetto non è chiaro per i contraccettivi a base di soli progestinici.^{64,65} I cambiamenti nel microbioma vaginale si osservano soprattutto nelle donne che non fanno uso di contraccezione ormonale e sono meno evidenti per i LVN-IUS, anche dopo aver escluso le donne senza sanguinamento mestruale.⁵⁹

In conclusione, il microbioma vaginale è molto sensibile al ciclo mestruale e agli ormoni circolanti. Tuttavia, non si sa ancora perché alcune donne abbiano un microbioma stabile, mentre in altre la composizione e la varietà dei microorganismi cambino molto rapidamente.

1.3

Normale secreto vaginale in caso di carenza fisiologica di estrogeni (ragazze in fase pre-mestruale e post-partum e donne in post-menopausa)

La normale secrezione vaginale varia durante le diverse fasi della vita, in quanto il microbioma vaginale è un sistema dinamico, che dipende dall'ospite (fattori infiammatori), dall'ambiente e dall'adattamento dei batteri vaginali (dominio delle specie in una nicchia ecologica e dei loro metaboliti) all'ambiente (fattori ormonali, attività sessuale).^{23,56}

Durante il ciclo di vita di una donna ci sono tre periodi fisiologici di ipotrofia vaginale: 1) durante l'infanzia, 2) durante il periodo post-partum e all'inizio dell'allattamento e 3) dopo la menopausa.⁶⁷

Dopo la nascita, la vagina del neonato è colonizzata dai lattobacilli materni.³¹ Durante il primo mese di vita, la mucosa vaginale è sotto l'influenza degli estrogeni materni.⁶⁸ A causa dei conseguenti alti livelli di glicogeno vaginale, la quantità di lattobacilli è elevata, il pH vaginale è basso e possono presentarsi delle perdite vaginali.⁶⁹ *Lactobacillus spp.*, *Prevotella spp.*, or *Sneathia spp.* possono essere rilevati nel microbiota vaginale dei neonati e tendono ad essere simili a quelli, vaginale o cutaneo, della madre, rispettivamente in caso di parto vaginale o cesareo.^{23,31} Dopo questo breve periodo, a causa della de-estrogenizzazione della mucosa vaginale, il pH vaginale aumenta, così come la diversità del microbiota vaginale.

Questo ambiente ipoestrogenico e l'aumento del pH si mantengono fino alla pubertà.²³ Il microbiota vaginale delle bambine in età prepuberale è ricco di specie non lattobacillari e le secrezioni sono solitamente scarse.^{68,70} Con il graduale aumento dei livelli circolanti di ormoni sessuali, il microbiota carente di lattobacilli si sposta gradualmente verso una dominanza di lattobacilli.^{23,71,72} Ancora non è chiaro quale sia il CST e quanto sia stabile il microbiota di una ragazza adolescente. Inoltre, la correlazione della composizione del microbioma tra le madri e le loro figlie non è ancora stata stabilita.^{71,73-75}

Il secondo periodo di stato ipoestrogenico è il periodo post-partum. Il numero di lattobacilli diminuisce drasticamente.⁷³ Il processo può essere associato a una diminuzione del livello di estrogeni dopo il parto e durante l'allattamento (Figura 1.2). Un'altra teoria sostiene che i lochi alcalini impediscano la crescita di *Lactobacillus spp.*^{76,77}

A una ridotta quantità di lattobacilli segue un aumento della percentuale di *Clostridia spp.*, *Finegodia magna*, *Streptococcus anginosus* e altre specie rare.⁷⁷ Queste comunità sono simili a quelle del microbioma intestinale post-partum.⁷³

Alcuni autori affermano che un aumento del pH vaginale senza sintomi di BV o di altre forme di disbiosi è un indicatore della menopausa.⁷⁸ La correlazione tra il livello di estradiolo e il pH è ben dimostrata.⁷⁹ Tuttavia, il processo è più complesso: durante la perimenopausa, il livello di ormoni in circolo diminuisce, riducendo la dominanza dei lattobacilli e aumentando la diversità di altre specie.²³ Dopo la menopausa, il pH è un indicatore di menopausa. Dopo la menopausa, la mucosa vaginale si trasforma nuovamente in uno stato di

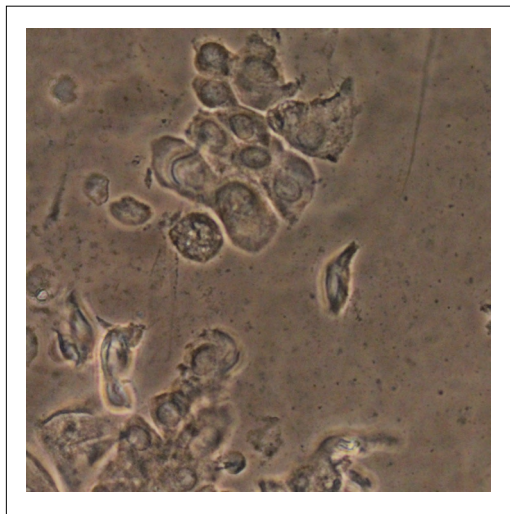


Figura 1.2 Microscopia a fresco di un campione vaginale raccolto da una donna che allatta (400x, contrasto di fase). Si noti l'assenza di lattobacilli e di cellule epiteliali intermedie e superficiali.

ipoestrogenizzazione che porta all'assottigliamento dell'epitelio. A causa della diminuzione del glicogeno e della conseguente riduzione dei lattobacilli e dell'innalzamento del pH, la diversità delle specie presenti aumenta.⁶⁸ Gliniewicz *et al.* hanno descritto sei raggruppamenti ecologici per le donne in postmenopausa in base alle specie dominanti: *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri*, *Gardnerella spp.*, *Bifidobacterium spp.* e codominanza da parte di diversi taxa.³² Studi precedenti che hanno caratterizzato il microbiota vaginale delle donne in postmenopausa hanno riportato associazioni tra le diverse composizioni tassonomiche e i sintomi vaginali. Per esempio, Brotman *et al.* hanno riscontrato che un microbioma vaginale dominato da *Fannyhessea (Atopobium) spp.* era associato ad atrofia lieve o moderata, mentre la dominanza di *Streptococcus spp.* e *Prevotella spp.* (CST IVA) è stata associata a sintomi gravi,⁸⁰ Shen *et al.* hanno riportato che le donne in postmenopausa con comunità a dominanza di *L. gasseri/L. jensenii* avevano una minore meno secchezza vaginale rispetto alle altre donne.⁸¹

L'importanza del microbioma in relazione all'incontinenza urinaria e ad altri sintomi urinari non è ancora chiara.^{23,81}

1.4

Il secreto vaginale normale durante la gravidanza

Lo stato fisiologico della gravidanza è determinato da cambiamenti ormonali associati a modulazione immunitaria, cambiamenti comportamentali, fisico-chimici nella mucosa e cambiamenti nel tratto genitale. Questi fattori modulano il microbioma vaginale, che è diverso da quello delle donne non gravide.⁷³ La quantità di perdite vaginali durante la gravidanza aumenta, presumibilmente a causa di una maggiore trasudazione associata alla congestione vaginale. Il liquido è di solito è bianco o giallastro e cremoso.

I lattobacilli di solito dominano durante la gravidanza.^{61,77} La comunità diventa più stabile e meno diversificata con il progredire della gravidanza, un effetto probabilmente mediato dall'aumento dei livelli di estrogeni.^{23,73,82} I cambiamenti fisiologici aumentano la deposizione di glicogeno che verrà scisso in acido lattico e di conseguenza porterà a una diminuzione del pH.^{35,61,73,83,84} L'aumento dei processi pro-infiammatori e dell'acido D-lattico inducono l'autofagia dei batteri.^{61,85} L'aumento del rapporto tra acido D-lattico e acido L-lattico promuove l'espressione della metalloproteasi della matrice extracellulare vaginale che, a sua volta, può attivare la metalloproteasi-8 della matrice e quindi alterare l'integrità del collo dell'utero.^{77,86} L'acido lattico aumenta il rilascio di IL-1 β e IL-8 dalle cellule epiteliali vaginali, suggerendo l'esistenza di una relazione sinergica tra l'attivazione infiammatoria nell'ospite e la composizione microbica.⁷⁷ Questi meccanismi diminuiscono la probabilità di vaginiti aerobiche durante la gravidanza, inibiscono *E. coli* e stimolano la dominanza di *L. crispatus*.^{61,87,88} Gli studi dimostrano che, oltre alla dominanza di *L. crispatus* tra le donne caucasiche e asiatiche in gravidanza, sono comuni anche comunità dominate da *L. jensenii* e *L. gasseri*. Il microbiota vaginale delle donne afroamericane ha maggiori probabilità di essere dominato da *L. iners* durante la gravidanza.⁷⁷

1.5

Fattori che contribuiscono alle variazioni nella composizione delle secrezioni vaginali

Lo Stress

Lo stress è associato ad un rischio più elevato di BV.^{89,90} Provoca il rilascio di cortisolo e noradrenalina da parte della corteccia surrenalica. Il cortisolo influisce sul livello degli estrogeni e ha un effetto inibitorio sulla maturazione delle cellule epiteliali vaginali. Di conseguenza, a causa della diminuzione glicogeno, si riduce anche la percentuale di lattobacilli con una minor produzione di acido lattico.⁹¹⁻⁹³ Diversi studi hanno dimostrato che, anche in caso di co-somministrazione di estrogeni, il cortisolo inibisce i depositi di glicogeno.^{89,93} Questo cambiamento diminuisce le proprietà antinfiammatorie dei lattobacilli e potenzia la risposta proinfiammatoria, portando all'abbondanza di anaerobi facoltativi o al peggioramento dei sintomi della vulvovaginite.⁹¹ L'aumento della noradrenalina potenzia la risposta proinfiammatoria e influisce sulla stabilità del microbiota.⁹⁴

Attività sessuale

Uno studio condotto sulle lavoratrici sessuali ha dimostrato che l'attività sessuale è correlata a una maggiore diversità del microbioma.⁹⁵ Alcuni comportamenti sessuali aumentano la probabilità di vaginosi batterica (BV).^{60,96-99} I fattori di rischio identificati sono: maggior frequenza dei rapporti, numero maggiore di partner sessuali, rapporti sessuali non protetti o donne con un partner di sesso femminile. L'utilizzo del preservativo è, invece, un fattore protettivo.^{93,100,101}

Lavande vaginali

L'utilizzo di lavande vaginali è stato associato ad alterazioni delle secrezioni vaginali in alcune donne. Il lavaggio della vagina riduce meccanicamente l'abbondanza di batteri, compresi i lattobacilli.⁹³ Tuttavia, l'inibizione dei batteri non è sempre la causa principale dei disturbi dovuti alle lavande vaginali; secondo Hesham *et al.* alcuni prodotti (ad esempio l'aceto) non inibiscono la crescita batterica.¹⁰² Ciò nonostante, è stata riscontrata una maggiore induzione della morte delle cellule epiteliali vaginali, innescata da una risposta proinfiammatoria con innalzamento di IL-6 e IL-1 β quando sono stati utilizzati aceto o iodio.^{93,102} Se sono presenti più lattobacilli, la morte delle cellule epiteliali è minore.¹⁰² Alcuni ricercatori hanno osservato che i prodotti, anche se non hanno effetto sul pH vaginale, aumentano la diversità dei batteri anaerobi e favoriscono l'insorgenza di candidosi sintomatica.^{103,104} Al contrario, le lavande vaginali sembrano inibire la crescita di *E.Coli*. Alcuni studi hanno dimostrato che l'interruzione della lavanda vaginale nelle donne con BV non è sufficiente a ripristinare un microbiota dominato dai lattobacilli.¹⁰⁵ Dopo un'attenta valutazione del background culturale, le lavande vaginali dovrebbero, quindi, essere sconsigliate.

Fumo

Il fumo di sigaretta è associato alla BV e a una maggiore prevalenza di CST-IV.¹⁰⁶ Ciò può essere dovuto alla promozione della crescita di *Gardnerella spp* e *Mobiluncus spp*, piuttosto che

alla deplezione dei lattobacilli.¹⁰⁷ Le amine biogene, come agmatina, cadaverina, putrescina, triptamina e tiramina, che influenzano la virulenza dei patogeni infettivi e contribuiscono al cattivo odore vaginale, sono risultate più elevate tra i fumatori.¹⁰⁸

Dieta

Diversi studi hanno analizzato la relazione tra dieta e composizione del microbiota vaginale. L'associazione tra il microbiota vaginale e l'assunzione di zuccheri, fibre, proteine o grassi rimane poco chiara, nonostante alcuni studi ipotizzino che una dieta ricca di amido aumenti il glicogeno vaginale e quindi possa avere un effetto positivo sui lattobacilli.^{109,110} Tuttavia, un elevato carico glicemico è stato messo in relazione con la progressione della BV.¹¹¹ Inoltre, Saraf *et al.* hanno osservato che una dieta ad alto contenuto di grassi contribuisce all'aumento degli estrogeni e, di conseguenza, del livello di glicogeno vaginale.¹¹² Al contrario, Naggars *et al.* hanno riscontrato che un'elevata assunzione di grassi è associata a BV grave.¹¹² Le diete vegetariane possono essere correlate a una maggiore diversità microbica vaginale.¹⁰⁹

1.6

Differenze in base alla etnia nella composizione del secreto vaginale e del microbiota vaginale

È ormai assodato che il batterio numericamente dominante nella vagina varia a seconda della etnia di appartenenza. *L. crispatus*, *L. jensenii* e *L. gasseri* sono tipicamente più diffusi nelle donne bianche e asiatiche rispetto alle donne nere e ispaniche.¹¹³ Nelle donne afroamericane, il profilo più comune è quello della dominanza di *L. iners*, seguita da *Gardnerella spp.* e *L. crispatus*.¹¹⁴ Un modello simile è stato osservato anche tra le donne ispaniche.¹¹³ La composizione del microbiota vaginale nelle giovani donne nere è stata correlata ai livelli di glicogeno, non a quelli dell'estradiolo e allo stress psicosociale.¹¹³ Di conseguenza, anche il pH vaginale medio è più alto in questo gruppo.^{24,115} Le ragioni di queste variazioni nella composizione del microbiota vaginale rimangono dubbie. Sebbene siano state riportate delle differenze nella composizione del microbiota vaginale tra i diversi gruppi etnici o razziali, l'associazione tra etnia e composizione del microbiota vaginale è probabilmente falsata da altri fattori che notoriamente la influenzano, tra cui le lavande vaginali, le abitudini sessuali, i fattori culturali e altri elementi discussi in precedenza.

1.7

Riassunto e conclusioni

Le secrezioni vaginali possono essere sia un segno che un sintomo. Le caratteristiche delle perdite, che sono state discusse in precedenza, includono la quantità, il colore, la consistenza, l'odore e il valore del pH. Non esiste un modello uniforme di normalità per le perdite vaginali, poiché le loro caratteristiche cambiano durante le mestruazioni, in base allo stile di vita, nel tempo, e presentano differenze razziali. Infatti, e tenendo in particolare considerazione il ruolo rilevante degli ormoni sessuali nella fisiologia della vagina, si definiscono diversi stati di normalità per la neonata, la ragazza in età prepuberale, la donna non gravida duran-

te l'età riproduttiva e la fase involutiva successiva alla menopausa. Nel mezzo, vanno considerate le fasi di transizione: pubertà, gravidanza, puerperio e perimenopausa. Per decenni si è assunto quasi dogmaticamente che la "vagina sana" fosse necessariamente dominata dai lattobacilli. Tuttavia, più recentemente è stato dimostrato che un numero significativo di donne asintomatiche ospita un microbiota non dominato dai lattobacilli.²⁴

I metodi molecolari che consentono una caratterizzazione completa del microbioma vaginale, del metaboloma e del proteoma, forniranno ulteriori informazioni sulla composizione e sulla funzione del microbioma vaginale nella salute e nella malattia.

Raccomandazioni

Raccomandazioni	Qualità delle evidenze	Forza delle raccomandazioni
Un aumento evidente delle secrezioni vaginali non è necessariamente patologico e non necessita automaticamente di un trattamento.	4	C
Non c'è nessuna raccomandazione a trattare un microbiota vaginale non ideale in assenza di sintomi.	5	D
L'utilizzo di contraccettivi ormonali promuove l'eubiosi.	4	C

Bibliografia

- Mitchell, H., Vaginal discharge--causes, diagnosis, and treatment. *Bmj* 2004, 328, (7451), 1306-8.
- Rao, V. L.; Mahmood, T., Vaginal discharge. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 2020, 30, (1), 11-18.
- Eschenbach, D. A.; Thwin, S. S.; Patton, D. L.; Hooton, T. M.; Stapleton, A. E.; Agnew, K.; Winter, C.; Meier, A.; Stamm, W. E., Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clin Infect Dis* 2000, 30, (6), 901-7.
- Karasz, A.; Anderson, M., The vaginitis monologues: women's experiences of vaginal complaints in a primary care setting. *Soc Sci Med* 2003, 56, (5), 1013-21.
- Anderson, M.; Karasz, A.; Friedland, S., Are vaginal symptoms ever normal? a review of the literature. *MedGenMed* 2004, 6, (4), 49.
- Chaturvedi, S. K.; Chandra, P. S.; Issac, M. K.; Sudarshan, C. Y., Somatization misattributed to non-pathological vaginal discharge. *J Psychosom Res* 1993, 37, (6), 575-9.
- Owen, D. H.; Katz, D. F., A vaginal fluid simulant. *Contraception* 1999, 59, (2), 91-5.
- Dubinskaya, A.; Guthrie, T.; Anger, J. T.; Eilber, K. S.; Berman, J. R., Local Genital Arousal: Mechanisms for Vaginal Lubrication. *Current Sexual Health Reports* 2021, 13, (2), 45-53.
- Huggins, G. R.; Preti, G., Vaginal odors and secretions. *Clin Obstet Gynecol* 1981, 24, (2), 355-77.
- Kim, Y. E.; Kim, K.; Oh, H. B.; Lee, S. K.; Kang, D., Quantitative proteomic profiling of Cervicovaginal fluid from pregnant women with term and preterm birth. *Proteome Sci* 2021, 19, (1), 3.
- Anderson, D. J.; Marathe, J.; Pudney, J., The structure of the human vaginal stratum corneum and its role in immune defense. *Am J Reprod Immunol* 2014, 71, (6), 618-23.
- Donders, G. G., Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007, 21, (3), 355-73.
- Givan, A. L.; White, H. D.; Stern, J. E.; Colby, E.; Gosselin, E. J.; Guyre, P. M.; Wira, C. R., Flow cytometric analysis of leukocytes in the human female reproductive tract: comparison of fallopian tube, uterus, cervix, and vagina. *Am J Reprod Immunol* 1997, 38, (5), 350-9.
- Monin, L.; Whettlock, E. M.; Male, V., Immune responses in the human female reproductive tract. *Immunology* 2020, 160, (2), 106-115.
- Mancuso, A. C.; Ryan, G. L., Normal Vulvovaginal Health in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015, 28, (3), 132-5.
- Moncla, B. J.; Chappell, C. A.; Debo, B. M.; Meyn, L. A., The Effects of Hormones and Vaginal Microflora on the Glycome of the Female Genital Tract: Cervical-Vaginal Fluid. *PLoS One* 2016, 11, (7), e0158687.

17. Chappell, C. A.; Rohan, L. C.; Moncla, B. J.; Wang, L.; Meyn, L. A.; Bunge, K.; Hillier, S. L., The effects of reproductive hormones on the physical properties of cervicovaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol* 2014, 211, (3), 226.e1-7.
18. Nasioudis, D.; Beghini, J.; Bongiovanni, A. M.; Giraldo, P. C.; Linhares, I. M.; Witkin, S. S., α -Amylase in Vaginal Fluid: Association With Conditions Favorable to Dominance of Lactobacillus. *Reprod Sci* 2015, 22, (11), 1393-8.
19. Nunn, K. L.; Clair, G. C.; Adkins, J. N.; Engbrecht, K.; Fillmore, T.; Forney, L. J., Amylases in the Human Vagina. *mSphere* 2020, 5, (6).
20. Spear, G. T.; French, A. L.; Gilbert, D.; Zariffard, M. R.; Mirmonsef, P.; Sullivan, T. H.; Spear, W. W.; Landay, A.; Micci, S.; Lee, B. H.; Hamaker, B. R., Human α -amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by Lactobacillus. *J Infect Dis* 2014, 210, (7), 1019-28.
21. Linhares, I. M.; Sisti, G.; Minis, E.; de Freitas, G. B.; Moron, A. F.; Witkin, S. S., Contribution of Epithelial Cells to Defense Mechanisms in the Human Vagina. *Curr Infect Dis Rep* 2019, 21, (9), 30.
22. Dabee, S.; Barnabas, S. L.; Lennard, K. S.; Jaumdally, S. Z.; Gamielidien, H.; Balle, C.; Happel, A. U.; Murugan, B. D.; Williamson, A. L.; Mkhize, N.; Dietrich, J.; Lewis, D. A.; Chiodi, F.; Hope, T. J.; Shattock, R.; Gray, G.; Bekker, L. G.; Jaspan, H. B.; Passmore, J. S., Defining characteristics of genital health in South African adolescent girls and young women at high risk for HIV infection. *PLoS One* 2019, 14, (4), e0213975.
23. Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; De Setta, F.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining "Normal" and the Dynamics Throughout Women's Lives. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 73-78.
24. Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4680-7.
25. Lamont, R. F.; Sobel, J. D.; Akins, R. A.; Hassan, S. S.; Chaiworapongsa, T.; Kusanovic, J. P.; Romero, R., The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *Bjog* 2011, 118, (5), 533-49.
26. Kovachev, S., Defence factors of vaginal lactobacilli. *Crit Rev Microbiol* 2018, 44, (1), 31-39.
27. McKinnon, L. R.; Achilles, S. L.; Bradshaw, C. S.; Burgener, A.; Crucitti, T.; Fredricks, D. N.; Jaspan, H. B.; Kaul, R.; Kaushic, C.; Klatt, N.; Kwon, D. S.; Marrazzo, J. M.; Masson, L.; McClelland, R. S.; Ravel, J.; van de Wijgert, J.; Vodstrcil, L. A.; Tachedjian, G., The Evolving Facets of Bacterial Vaginosis: Implications for HIV Transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2019, 35, (3), 219-228.
28. Han, Y.; Liu, Z.; Chen, T., Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. *Front Microbiol* 2021, 12, 643422.
29. Petrova, M. I.; Reid, G.; Vaneechoutte, M.; Lebeer, S., Lactobacillus iners: Friend or Foe? *Trends Microbiol* 2017, 25, (3), 182-191.
30. Macklaim, J. M.; Gloor, G. B.; Anukam, K. C.; Cribby, S.; Reid, G., At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of Lactobacillus iners AB-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4688-95.
31. Dominguez-Bello, M. G.; Costello, E. K.; Contreras, M.; Magris, M.; Hidalgo, G.; Fierer, N.; Knight, R., Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107, (26), 11971-5.
32. Gliniewicz, K.; Schneider, G. M.; Ridenhour, B. J.; Williams, C. J.; Song, Y.; Farage, M. A.; Miller, K.; Forney, L. J., Comparison of the Vaginal Microbiomes of Premenopausal and Postmenopausal Women. *Front Microbiol* 2019, 10, 193.
33. Srinivasan, S.; Hoffman, N. G.; Morgan, M. T.; Matsen, F. A.; Fiedler, T. L.; Hall, R. W.; Ross, F. J.; McCoy, C. O.; Bumgarner, R.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One* 2012, 7, (6), e37818.
34. Lev-Sagie, A.; De Setta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
35. Romero, R.; Hassan, S. S.; Gajer, P.; Tarca, A. L.; Fadrosch, D. W.; Nikita, L.; Galuppi, M.; Lamont, R. F.; Chaemsaitong, P.; Miranda, J.; Chaiworapongsa, T.; Ravel, J., The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014, 2, (1), 4.
36. Chaban, B.; Links, M. G.; Jayaprakash, T. P.; Wagner, E. C.; Bourque, D. K.; Lohn, Z.; Albert, A. Y.; van Schalkwyk, J.; Reid, G.; Hemmingsen, S. M.; Hill, J. E.; Money, D. M., Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome* 2014, 2, 23.
37. Madere, F. S.; Monaco, C. L., The female reproductive tract virome: understanding the dynamic role of viruses in gynecological health and disease. *Curr Opin Virol* 2022, 52, 15-23.
38. Happel, A. U.; Balle, C.; Maust, B. S.; Konstantinus, I. N.; Gill, K.; Bekker, L. G.; Froissart, R.; Passmore, J. A.; Karaoz, U.; Varsani, A.; Jaspan, H., Presence and Persistence of Putative Lytic and Temperate Bacteriophages in Vaginal Metagenomes from South African Adolescents. *Viruses* 2021, 13, (12).

39. Jakobsen, R. R.; Haahr, T.; Humaidan, P.; Jensen, J. S.; Kot, W. P.; Castro-Mejia, J. L.; Deng, L.; Leser, T. D.; Nielsen, D. S., Characterization of the Vaginal DNA Virome in Health and Dysbiosis. *Viruses* 2020, 12, (10).
40. Van Belleghem, J. D.; Dąbrowska, K.; Vaneechoutte, M.; Barr, J. J.; Bollyky, P. L., Interactions between Bacteriophage, Bacteria, and the Mammalian Immune System. *Viruses* 2018, 11, (1).
41. Da Costa, A. C.; Moron, A. F.; Forney, L. J.; Linhares, I. M.; Sabino, E.; Costa, S. F.; Mendes-Correa, M. C.; Witkin, S. S., Identification of bacteriophages in the vagina of pregnant women: a descriptive study. *Bjog* 2021, 128, (6), 976-982.
42. Wylie, K. M.; Wylie, T. N.; Cahill, A. G.; Macones, G. A.; Tuuli, M. G.; Stout, M. J., The vaginal eukaryotic DNA virome and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2018, 219, (2), 189.e1-189.e12.
43. Wylie, K. M.; Mihindukulasuriya, K. A.; Zhou, Y.; Sodergren, E.; Storch, G. A.; Weinstock, G. M., Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol* 2014, 12, 71.
44. Eskew, A. M.; Stout, M. J.; Bedrick, B. S.; Riley, J. K.; Omurtag, K. R.; Jimenez, P. T.; Odem, R. R.; Ratts, V. S.; Keller, S. L.; Jungheim, E. S.; Wylie, K. M., Association of the eukaryotic vaginal virome with prophylactic antibiotic exposure and reproductive outcomes in a subfertile population undergoing in vitro fertilisation: a prospective exploratory study. *Bjog* 2020, 127, (2), 208-216.
45. Cardenas, I.; Mor, G.; Aldo, P.; Lang, S. M.; Stabach, P.; Sharp, A.; Romero, R.; Mazaki-Tovi, S.; Gervasi, M.; Means, R. E., Placental viral infection sensitizes to endotoxin-induced pre-term labor: a double hit hypothesis. *Am J Reprod Immunol* 2011, 65, (2), 110-7.
46. Sobel, J. D., Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2016, 214, (1), 15-21.
47. Sobel, J. D., Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007, 369, (9577), 1961-71.
48. Verma, A.; Gaffen, S. L.; Swidergall, M., Innate Immunity to Mucosal Candida Infections. *J Fungi (Basel)* 2017, 3, (4).
49. Rosati, D.; Bruno, M.; Jaeger, M.; Ten Oever, J.; Netea, M. G., Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms* 2020, 8, (2).
50. Brown, S. E.; Schwartz, J. A.; Robinson, C. K.; O Hanlon, D. E.; Bradford, L. L.; He, X.; Mark, K. S.; Bruno, V. M.; Ravel, J.; Brotman, R. M., The Vaginal Microbiota and Behavioral Factors Associated With Genital Candida albicans Detection in Reproductive-Age Women. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (11), 753-758.
51. D'Enfert, C.; Kaune, A. K.; Alaban, L. R.; Chakraborty, S.; Cole, N.; Delavy, M.; Kosmala, D.; Marsaux, B.; Fróis-Martins, R.; Morelli, M.; Rosati, D.; Valentine, M.; Xie, Z.; Emritoll, Y.; Warn, P. A.; Bequet, F.; Bougnoux, M. E.; Bornes, S.; Gresnigt, M. S.; Hube, B.; Jacobsen, I. D.; Legrand, M.; Leibundgut-Landmann, S.; Manichanh, C.; Munro, C. A.; Netea, M. G.; Queiroz, K.; Roget, K.; Thomas, V.; Thorat, C.; Van den Abbeele, P.; Walker, A. W.; Brown, A. J. P., The impact of the Fungus-Host-Microbiota interplay upon Candida albicans infections: current knowledge and new perspectives. *FEMS Microbiol Rev* 2021, 45, (3).
52. De Seta, F.; Lonnee-Hoffmann, R.; Campisciano, G.; Comar, M.; Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; Ventolini, G.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: III. The Vaginal Microbiome in Various Urogenital Disorders. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 85-92.
53. Kennedy, M. A.; Sobel, J. D., Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans Candida Species: New Insights. *Curr Infect Dis Rep* 2010, 12, (6), 465-70.
54. Powell, A. M.; Gracely, E.; Nyirjesy, P., Non-albicans Candida Vulvovaginitis: Treatment Experience at a Tertiary Care Vaginitis Center. *J Low Genit Tract Dis* 2016, 20, (1), 85-9.
55. Ray, D.; Goswami, R.; Banerjee, U.; Dadhwal, V.; Goswami, D.; Mandal, P.; Sreenivas, V.; Kochupillai, N., Prevalence of Candida glabrata and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care* 2007, 30, (2), 312-7.
56. Willems, H. M. E.; Ahmed, S. S.; Liu, J.; Xu, Z.; Peters, B. M., Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *J Fungi (Basel)* 2020, 6, (1).
57. Bradley, F.; Birse, K.; Hasselrot, K.; Noël-Romas, L.; Introini, A.; Wefer, H.; Seifert, M.; Engstrand, L.; Tjernlund, A.; Broliden, K.; Burgener, A. D., The vaginal microbiome amplifies sex hormone-associated cyclic changes in cervicovaginal inflammation and epithelial barrier disruption. *Am J Reprod Immunol* 2018, 80, (1), e12863.
58. Wira, C. R.; Rodriguez-Garcia, M.; Patel, M. V., The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nat Rev Immunol* 2015, 15, (4), 217-30.
59. Krog, M. C.; Hugerth, L. W.; Fransson, E.; Bashir, Z.; Nyboe Andersen, A.; Edfeldt, G.; Engstrand, L.; Schuppe-Koistinen, I.; Nielsen, H. S., The healthy female microbiome across body sites: effect of hormonal contraceptives and the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2022, 37, (7), 1525-1543.
60. Gajjar, P.; Brotman, R. M.; Bai, G.; Sakamoto, J.; Schütte, U. M.; Zhong, X.; Koenig, S. S.; Fu, L.; Ma, Z. S.; Zhou, X.; Abdo, Z.; Forney, L. J.; Ravel, J., Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 2012, 4, (132), 132ra52.
61. Amabebe, E.; Anumba, D. O. C., The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)* 2018, 5, 181.

62. Jie, Z.; Chen, C.; Hao, L.; Li, F.; Song, L.; Zhang, X.; Zhu, J.; Tian, L.; Tong, X.; Cai, K.; Zhang, Z.; Ju, Y.; Yu, X.; Li, Y.; Zhou, H.; Lu, H.; Qiu, X.; Li, Q.; Liao, Y.; Zhou, D.; Lian, H.; Zuo, Y.; Chen, X.; Rao, W.; Ren, Y.; Wang, Y.; Zi, J.; Wang, R.; Liu, N.; Wu, J.; Zhang, W.; Liu, X.; Zong, Y.; Liu, W.; Xiao, L.; Hou, Y.; Xu, X.; Yang, H.; Wang, J.; Kristiansen, K.; Jia, H., Life History Recorded in the Vagino-cervical Microbiome Along with Multi-omics. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2021.
63. Balle, C.; Konstantinus, I. N.; Jaumdally, S. Z.; Havvarimana, E.; Lennard, K.; Esra, R.; Barnabas, S. L.; Happel, A. U.; Moodie, Z.; Gill, K.; Pidwell, T.; Karaoz, U.; Brodie, E.; Maseko, V.; Gamieldien, H.; Bosinger, S. E.; Myer, L.; Bekker, L. G.; Passmore, J. S.; Jaspas, H. B., Hormonal contraception alters vaginal microbiota and cytokines in South African adolescents in a randomized trial. *Nat Commun* 2020, 11, (1), 5578.
64. Bastianelli, C.; Farris, M.; Bianchi, P.; Benagiano, G., The effect of different contraceptive methods on the vaginal microbiome. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021, 14, (7), 821-836.
65. Ratten, L. K.; Plummer, E. L.; Bradshaw, C. S.; Fairley, C. K.; Murray, G. L.; Garland, S. M.; Bateson, D.; Tachedjian, G.; Masson, L.; Vodstrcil, L. A., The Effect of Exogenous Sex Steroids on the Vaginal Microbiota: A Systematic Review. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 732423.
66. Bassis, C. M.; Allsworth, J. E.; Wahl, H. N.; Sack, D. E.; Young, V. B.; Bell, J. D., Effects of intrauterine contraception on the vaginal microbiota. *Contraception* 2017, 96, (3), 189-195.
67. Pérez-López, F. R.; Vieira-Baptista, P.; Phillips, N.; Cohen-Sacher, B.; Fialho, S.; Stockdale, C. K., Clinical manifestations and evaluation of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol* 2021, 37, (8), 740-745.
68. Godha, K.; Tucker, K. M.; Biehl, C.; Archer, D. F.; Mirkin, S., Human vaginal pH and microbiota: an update. *Gynecol Endocrinol* 2018, 34, (6), 451-455.
69. Farage, M.; Maibach, H., Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol Obstet* 2006, 273, (4), 195-202.
70. Zuckerman, A.; Romano, M., Clinical Recommendation: Vulvovaginitis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016, 29, (6), 673-679.
71. Hickey, R. J.; Zhou, X.; Settles, M. L.; Erb, J.; Malone, K.; Hansmann, M. A.; Shew, M. L.; Van Der Pol, B.; Fortenberry, J. D.; Forney, L. J., Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women. *mBio* 2015, 6, (2).
72. Biro, F. M.; Pinney, S. M.; Huang, B.; Baker, E. R.; Walt Chandler, D.; Dorn, L. D., Hormone changes in peripubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99, (10), 3829-35.
73. Gupta, P.; Singh, M. P.; Goyal, K., Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity. *Front Public Health* 2020, 8, 326.
74. Rasmussen, M. A.; Thorsen, J.; Dominguez-Bello, M. G.; Blaser, M. J.; Mortensen, M. S.; Breyner, A. D.; Shah, S. A.; Hjelmsø, M. H.; Lehtimäki, J.; Trivedi, U.; Bisgaard, H.; Sørensen, S. J.; Stokholm, J., Ecological succession in the vaginal microbiota during pregnancy and birth. *The ISME Journal* 2020, 14, (9), 2325-2335.
75. France, M. T.; Brown, S. E.; Rompalo, A. M.; Brotman, R. M.; Ravel, J., Identification of shared bacterial strains in the vaginal microbiota of related and unrelated reproductive-age mothers and daughters using genome-resolved metagenomics. *PLoS ONE* 2022, 17, (10), e0275908.
76. Odogwu, N. M.; Onebunne, C. A.; Chen, J.; Ayeni, F. A.; Walther-Antonio, M. R. S.; Olayemi, O. O.; Chia, N.; Omigbodun, A. O., Lactobacillus crispatus thrives in pregnancy hormonal milieu in a Nigerian patient cohort. *Sci Rep* 2021, 11, (1), 18152.
77. MacIntyre, D. A.; Chandiramani, M.; Lee, Y. S.; Kindinger, L.; Smith, A.; Angelopoulos, N.; Lehne, B.; Arulkumaran, S.; Brown, R.; Teoh, T. G.; Holmes, E.; Nicholson, J. K.; Marchesi, J. R.; Bennett, P. R., The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep* 2015, 5, 8988.
78. Lehtoranta, L.; Ala-Jaakkola, R.; Laitila, A.; Maukonen, J., Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span. *Front Microbiol* 2022, 13, 819958.
79. Caillouette, J. C.; Sharp, C. F., Jr.; Zimmerman, G. J.; Roy, S., Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 176, (6), 1270-5; discussion 1275-7.
80. Brotman, R. M.; Shardell, M. D.; Gajer, P.; Fadrosh, D.; Chang, K.; Silver, M. I.; Viscidi, R. P.; Burke, A. E.; Ravel, J.; Gravitt, P. E., Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2014, 21, (5), 450-8.
81. Shen, J.; Song, N.; Williams, C. J.; Brown, C. J.; Yan, Z.; Xu, C.; Forney, L. J., Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep* 2016, 6, 24380.
82. Walther-Antônio, M. R.; Jeraldo, P.; Berg Miller, M. E.; Yeoman, C. J.; Nelson, K. E.; Wilson, B. A.; White, B. A.; Chia, N.; Creedon, D. J., Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome. *PLoS One* 2014, 9, (6), e98514.
83. Smith, S. B.; Ravel, J., The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol* 2017, 595, (2), 451-463.
84. Hay, P., Vaginal discharge. *Medicine* 2018, 46, (6), 319-324.
85. Ramos Bde, A.; Kanninen, T. T.; Sisti, G.; Witkin, S. S., Microorganisms in the female genital tract during pregnancy: tolerance versus pathogenesis. *Am J Reprod Immunol* 2015, 73, (5), 383-9.
86. Witkin, S. S.; Mendes-Soares, H.; Linhares, I. M.; Jayaram, A.; Ledger, W. J.; Forney, L. J., Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *mBio* 2013, 4, (4).
87. Donders, G.; Bellen, G.; Rezeberga, D., Aerobic vaginitis in pregnancy. *Bjog* 2011, 118, (10), 1163-70.

88. Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Pinto, C.; Saldanha, C.; Beires, J.; Martinez-de-Oliveira, J.; Donders, G., Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (4), 657-64.
89. Nansel, T. R.; Riggs, M. A.; Yu, K. F.; Andrews, W. W.; Schwabke, J. R.; Klebanoff, M. A., The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 194, (2), 381-6.
90. Turpin, R.; Slopen, N.; Borgogna, J. C.; Yeoman, C. J.; He, X.; Miller, R. S.; Klebanoff, M. A.; Ravel, J.; Brotman, R. M., Perceived Stress and Molecular Bacterial Vaginosis in the National Institutes of Health Longitudinal Study of Vaginal Flora. *Am J Epidemiol* 2021, 190, (11), 2374-2383.
91. Amabebe, E.; Anumba, D. O. C., Psychosocial Stress, Cortisol Levels, and Maintenance of Vaginal Health. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018, 9, 568.
92. Padgett, D. A.; Glaser, R., How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 2003, 24, (8), 444-8.
93. Kwon, M. S.; Lee, H. K., Host and Microbiome Interplay Shapes the Vaginal Microenvironment. *Front Immunol* 2022, 13, 919728.
94. Witkin, S. S.; Linhares, I. M., Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? *Bjog* 2017, 124, (4), 606-611.
95. Sivo, A.; Mwatelah, R.; Kambaran, C.; Gebrebrhan, H.; Becker, M. G.; Ma, H.; Klatt, N. R.; Zevin, A. S.; King'ola, N.; Wambua, S.; Gichangi, P.; Cheuk, E.; McLaren, P. J.; Mishra, S.; Becker, M.; McKinnon, L. R., Sex Work Is Associated With Increased Vaginal Microbiome Diversity in Young Women From Mombasa, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020, 85, (1), 79-87.
96. Ratten, L. K.; Plummer, E. L.; Murray, G. L.; Danielewski, J.; Fairley, C. K.; Garland, S. M.; Hocking, J. S.; Tachedjian, G.; Chow, E.; Bradshaw, C. S.; Vodstrcil, L. A., Sex is associated with the persistence of non-optimal vaginal microbiota following treatment for bacterial vaginosis: a prospective cohort study. *Bjog* 2021, 128, (4), 756-767.
97. Plummer, E. L.; Vodstrcil, L. A.; Fairley, C. K.; Tabrizi, S. N.; Garland, S. M.; Law, M. G.; Hocking, J. S.; Fethers, K. A.; Bulach, D. M.; Murray, G. L.; Bradshaw, C. S., Sexual practices have a significant impact on the vaginal microbiota of women who have sex with women. *Sci Rep* 2019, 9, (1), 19749.
98. Wessels, J. M.; Lajoie, J.; Vitali, D.; Omollo, K.; Kimani, J.; Oyugi, J.; Cheruiyot, J.; Kimani, M.; Mungai, J. N.; Akolo, M.; Stearns, J. C.; Surette, M. G.; Fowke, K. R.; Kaushic, C., Association of high-risk sexual behaviour with diversity of the vaginal microbiota and abundance of Lactobacillus. *PLoS One* 2017, 12, (11), e0187612.
99. Schwabke, J. R.; Richey, C. M.; Weiss, H. L., Correlation of behaviors with microbiological changes in vaginal flora. *J Infect Dis* 1999, 180, (5), 1632-6.
100. Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Hocking, J. S.; Gurrin, L. C.; Bradshaw, C. S., Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008, 47, (11), 1426-35.
101. Vodstrcil, L. A.; Muzny, C. A.; Plummer, E. L.; Sobel, J. D.; Bradshaw, C. S., Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. *BMC Med* 2021, 19, (1), 194.
102. Hesham, H.; Mitchell, A. J.; Bergerat, A.; Hung, K.; Mitchell, C. M., Impact of vaginal douching products on vaginal Lactobacillus, Escherichia coli and epithelial immune responses. *Sci Rep* 2021, 11, (1), 23069.
103. Van der Veer, C.; Bruisten, S. M.; van Houdt, R.; Matser, A. A.; Tachedjian, G.; van de Wijgert, J.; de Vries, H. J. C.; van der Helm, J. J., Effects of an over-the-counter lactic-acid containing intra-vaginal douching product on the vaginal microbiota. *BMC Microbiol* 2019, 19, (1), 168.
104. Gondwe, T.; Ness, R.; Totten, P. A.; Astete, S.; Tang, G.; Gold, M. A.; Martin, D.; Haggerty, C. L., Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2020, 96, (6), 439-444.
105. Brown, S. E.; He, X.; Shardell, M. D.; Ravel, J.; Ghanem, K. G.; Zenilman, J. M.; Brotman, R. M., Douching cessation and molecular bacterial vaginosis: a reanalysis of archived specimens. *Sex Transm Infect* 2022.
106. Brotman, R. M.; He, X.; Gajer, P.; Fadrosch, D.; Sharma, E.; Mongodin, E. F.; Ravel, J.; Glover, E. D.; Rath, J. M., Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC Infect Dis* 2014, 14, 471.
107. Tužil, J.; Filková, B.; Malina, J.; Kerestes, J.; Doležal, T., Smoking in women with chronic vaginal discomfort is not associated with decreased abundance of Lactobacillus spp. but promotes Mobiluncus and Gardnerella spp. overgrowth - secondary analysis of trial data including microbio-me analysis. *Ceska Gynkol* 2021, 86, (1), 22-29.
108. Nelson, T. M.; Borgogna, J. C.; Michalek, R. D.; Roberts, D. W.; Rath, J. M.; Glover, E. D.; Ravel, J.; Shardell, M. D.; Yeoman, C. J.; Brotman, R. M., Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile. *Sci Rep* 2018, 8, (1), 852.
109. Song, S. D.; Acharya, K. D.; Zhu, J. E.; Deveney, C. M.; Walther-Antonio, M. R. S.; Tetel, M. J.; Chia, N., Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *mSphere* 2020, 5, (4).
110. Miller, E. A.; Beasley, D. E.; Dunn, R. R.; Archie, E. A., Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique? *Front Microbiol* 2016, 7, 1936.
111. Thoma, M. E.; Klebanoff, M. A.; Rovner, A. J.; Nansel, T. R.; Neggers, Y.; Andrews, W. W.; Schwabke, J. R., Bacterial vaginosis is associated with variation in dietary indices. *J Nutr* 2011, 141, (9), 1698-704.
112. Saraf, V. S.; Sheikh, S. A.; Ahmad, A.; Gillevet, P. M.; Bokhari, H.; Javed, S., Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch Microbiol* 2021, 203, (7), 3793-3802.

113. Nunn, K. L.; Ridenhour, B. J.; Chester, E. M.; Vitzthum, V. J.; Fortenberry, J. D.; Forney, L. J., Vaginal Glycogen, Not Estradiol, Is Associated With Vaginal Bacterial Community Composition in Black Adolescent Women. *J Adolesc Health* 2019, 65, (1), 130-138.
114. Fettweis, J. M.; Brooks, J. P.; Serrano, M. G.; Sheth, N. U.; Girerd, P. H.; Edwards, D. J.; Strauss, J. F.; The Vaginal Microbiome, C.; Jefferson, K. K.; Buck, G. A., Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology (Reading)* 2014, 160, (Pt 10), 2272-2282.
115. Sun, S.; Serrano, M. G.; Fettweis, J. M.; Basta, P.; Rosen, E.; Ludwig, K.; Sorgen, A. A.; Blakley, I. C.; Wu, M. C.; Dole, N.; Thorp, J. M.; Siega-Riz, A. M.; Buck, G. A.; Fodor, A. A.; Engel, S. M., Race, the Vaginal Microbiome, and Spontaneous Preterm Birth. *mSystems* 2022, 7, (3), e0001722.

METODOLOGIE DIAGNOSTICHE

(ordine alfabetico)

Ana Rita Silva
Carlos Sousa
Pedro Vieira-Baptista

2

2.1 Introduzione

La diagnosi di vaginite viene spesso fatta empiricamente, sulla base dei sintomi e della semplice osservazione ginecologica, portando spesso a diagnosi e trattamenti errati. Prima di iniziare qualsiasi terapia, si dovrebbe infatti ottenere la conferma della diagnosi, in modo da ridurre il rischio di terapie inadeguate.^{1,2} Uno studio condotto nel 2021 negli Stati Uniti su donne con sintomi di vaginite ha dimostrato che la misurazione del pH, il test dell'odore (whiff test) e la microscopia a fresco (MF) erano eseguiti rispettivamente solo nel 15%, 21% e 17% dei casi.³

2.2 pH

Nonostante le notevoli variazioni etniche, geografiche e del ciclo di vita della donna, il pH medio vaginale è compreso tra 3,8-5,0.^{4,5} I lattobacilli, regolati dagli estrogeni, sono responsabili del mantenimento di un pH acido, di conseguenza in condizioni disbiotiche, la diminuzione dei lattobacilli è tipicamente associata ad un aumento del pH.⁶ Al mantenimento del pH ottimale vaginale contribuiscono altri generi, come *Fannyhessea (Atopobium)*,⁷ *Megasphaera* e *Leptotrichia* che sono anch'essi batteri produttori di acido lattico capaci quindi di ridurre il pH vaginale. Il mantenimento del pH acido è una relazione bidirezionale infatti, non solo i batteri modulano il pH, ma anche il pH agisce sulla sopravvivenza dei di questi ultimi.⁸

Un pH "fisiologico" non può essere considerato equivalente all'assenza di "vaginite". Ad esempio, la *Candida spp.*, che di per sé non influisce sul pH vaginale, può essere identificata a qualsiasi pH mentre per la vaginosi batterica (BV), si verifica un passaggio tra pH normale e anormale.⁹

La valutazione del pH vaginale non è utilizzabile in presenza di sangue, recente esposizione allo sperma o terapie vaginali. Nelle donne in post-menopausa, che non assumono terapia ormonale sostitutiva, il pH è tipicamente aumentato, il che lo rende un buon predittore di ipoestrogenismo, ma di scarso valore per la diagnosi di vaginite. In presenza di un pH

elevato, si deve considerare la diagnosi di BV, vaginite aerobica (AV)/vaginite infiammatoria desquamativa (DIV), tricomoniasi, vaginite atrofica o cervicite (*Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*).¹⁰ La candidosi può manifestarsi con qualsiasi pH, ma è più comune e sintomatica con un pH ≤ 4.5 .⁸ All'interno del range di pH normale o basso, occorre considerare anche la diagnosi di vaginosi citolitica (CV).¹¹

Il pH è uno dei quattro criteri di Amsel utilizzati per la diagnosi di BV (paragrafo 2.7). Infatti se la sensibilità della misurazione isolata del pH (utilizzando un *cut-off* di 4,5) è relativamente buona per la diagnosi di BV (79,0% [95% IC 72,08-84,95%]), la specificità e il valore predittivo positivo restano bassi attestandosi rispettivamente al 56,4% [95% IC 52,22-60,43] e 34,2% [31,53-36,97].¹² Ciò non sorprende, data la sovrapposizione di alterazioni dell'equilibrio vaginale con un pH elevato. Una migliore sensibilità può essere ottenuta riducendo il *cut-off*, ma ciò porta ad una diminuzione eccessiva della specificità e del valore predittivo positivo.¹² Da notare che il valore di *cut-off* di 4,5 è ancora all'interno del range normale del pH vaginale, soprattutto se si considerano le popolazioni nere e ispaniche.⁵

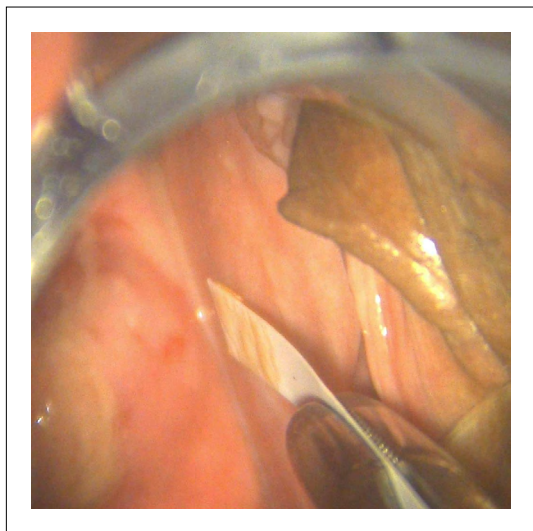


Figura 2.1 Misurazione pH vaginale

soluzione salina al campione, può essere ragionevole sottrarre 0,5 dalla lettura del pH, ma questo approccio non è raccomandato.¹⁴

Le strisce possono essere con un intervallo di pH ampio (es: Macherey-Nagel 3.6–6.1 [Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Duren, Germania]) più utili in caso di studi o ricerca, ristretto (es: 4.0-5.5) più utile nella pratica clinica.^{15,16}

Uno studio ha dimostrato che l'autovalutazione del pH, raccogliendo un campione con un dito guantato e distribuendolo su un vetrino a cui era attaccata una striscia di pH, permetteva l'identificazione efficace del microbiota vaginale anormale ed era considerata "facile" da oltre il 90% delle donne partecipanti.^{17,18} Altri studi hanno dimostrato che l'auto campionamento, utilizzando un tampone, era fattibile sia nelle adolescenti che nelle donne adulte e presentava

Per la misurazione, si usa una striscia per il rilevamento del pH posta a diretto contatto per alcuni secondi con la parete vaginale o con le secrezioni vaginali raccolte con lo speculum (non lubrificato), evitando le secrezioni cervicali. (Figura 2.1)

In alternativa, le secrezioni vaginali possono essere raccolte con una spatola o con un tampone non inumidito e messe a contatto con una striscia per la misurazione del pH. Un'altra possibile strategia può consistere nel poggiare il campione su un vetrino e nel controllarne il pH, prima dell'applicazione della soluzione salina.¹³ La lettura deve essere effettuata entro 5 minuti dalla raccolta. Uno studio suggerisce che, se il pH viene misurato dopo l'aggiunta di

rispettivamente una concordanza moderata (κ 0,53) e quasi perfetta (κ 0,90 di Cohen) con l'interpretazione dei medici.^{19,20}

In commercio sono disponibili numerosi test, utilizzabili nel caso in cui siano presenti i sintomi di una vaginite.²¹ La loro utilità è relativa e si basa su un concetto dicotomico e insufficiente (candidiasi vs. BV). Tuttavia alcuni studi mostrano un ottimo funzionamento di questi test, sorprendentemente superiore a quello della valutazione del pH effettuata dai medici nell'ambito degli studi medici.²²

Esistono test commerciali, come FemExam® (Cooper Surgical, CT, USA) e QuickVue Advance pH e Amines® (Quidel Corporation, CA, USA) che oltre al pH valutano la presenza di enzimi specifici (vedi paragrafo 2.8).^{23,24}

Il ruolo del pH vaginale è limitato quando è possibile la microscopia a fresco, i test colturali e test molecolari. Tuttavia, in contesti in cui questi non sono disponibili e quando è importante identificare la disbiosi (cioè durante la gravidanza), può essere utile.⁸ Inoltre, potrebbe essere utile per lo "screening" della BV e/o della tricomoniasi durante la gravidanza.^{25,26}

2.3

Test dell'odore (*whiff test*)

Il test dell'odore è un'altra delle quattro componenti dei criteri di Amsel. È considerato positivo quando si manifesta un odore di pesce in seguito all'aggiunta di una goccia di idrossido di potassio al 10% (KOH) ad un campione di secreto vaginale. Nei casi in cui l'odore di pesce sia facilmente percepibile, non è necessario aggiungere il KOH. L'alcalinizzazione del secreto vaginale porta al rilascio di ammine volatili, che vengono percepite come un odore di marcio o di pesce. Un test dell'odore positivo è altamente indicativo di BV e/o tricomoniasi.

Va tenuto presente che l'idrossido di potassio è caustico e quindi deve essere maneggiato con cura. Per questo motivo, il campione non deve essere posizionato troppo vicino al viso o direttamente sotto il naso. Inoltre, può danneggiare gli obiettivi del microscopio.²⁷

Diversi studi hanno dimostrato che il test dell'odore ha un'eccellente specificità (>90%), ma una sensibilità molto bassa (circa il 40%).^{12,28}

L'indice di concordanza del Kappa di Cohen tra gli utilizzatori è buono (0,68). Tra le possibili cause di discordanza figurano le diverse concentrazioni di KOH, i ritardi nell'esecuzione del test, campioni di secreto vaginale insufficienti, interferenze con il dispositivo di raccolta (cioè tampone di cotone) e diverse capacità olfattive.²⁹ Vi sono prove che dimostrano risultati promettenti con l'uso di "nasi elettronici".^{30,31}

2.4

La microscopia a fresco

La MF è attualmente lo strumento più importante nella diagnosi di vulvo-vaginite, anche se viene eseguita solo da un numero limitato di operatori.³ Pur non essendo un test perfetto, è il gold standard per la diagnosi di AV/DIV e CV ed è un valido strumento per la diagnosi di BV (sensibilità 82-100% e specificità 93-97%). Per la diagnosi di candidosi la MF sembra essere

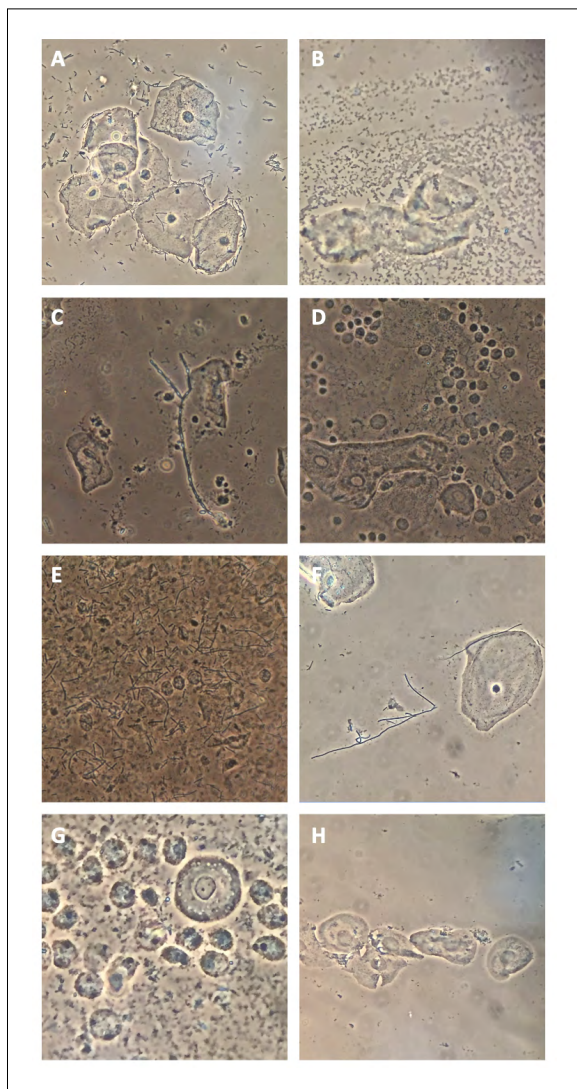


Figura 2.2 Esame microscopia a fresco (400x, contrasto di fase).

- A– Normale
- B– Vaginosi batterica
- C– Candidiasi
- D– Tricomoniasi
- E– Vaginosi citolitica
- F– Leptothrix
- G– Vaginite infiammatoria desquamativa (vaginite aerobica severa)
- H– Atrofia vaginale

meno utile e i dati in letteratura sono discordanti (sensibilità 44-78% e specificità 75-89%). In generale, non è considerata utile per la diagnosi di tricomoniasi (sensibilità 25-82% e specificità 98-100%). La MF può essere una risorsa molto utile per valutare le "infezioni miste", la presenza di infiammazione e lo stato di maturazione della mucosa vaginale.²⁷

A parte il costo del microscopio, è una tecnica poco costosa che spesso consente una diagnosi immediata e un trattamento adeguato. È stato dimostrato che un training di sole 10 ore è sufficiente per acquisire le competenze necessarie per eseguire e interpretare con precisione un vetrino a fresco.³² L'ISSVD raccomanda che tutti coloro che diagnosticano e trattano donne con sintomi vulvovaginali ricevano una formazione su questa tecnica.²⁷

Dettagli specifici sulla diagnosi MF della vaginite saranno forniti nelle sezioni relative alla diagnosi nei prossimi capitoli e sono riassunti nella tabella 2.1; esempi si possono vedere nell'immagine 2.2.

Ulteriori dettagli sulle performance e l'interpretazione della MF sono reperibili nella *"The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation"*, pubblicata nel 2021.²⁷

Consigliamo l'uso del contrasto di fase, nonostante richieda un investimento iniziale più eleva-

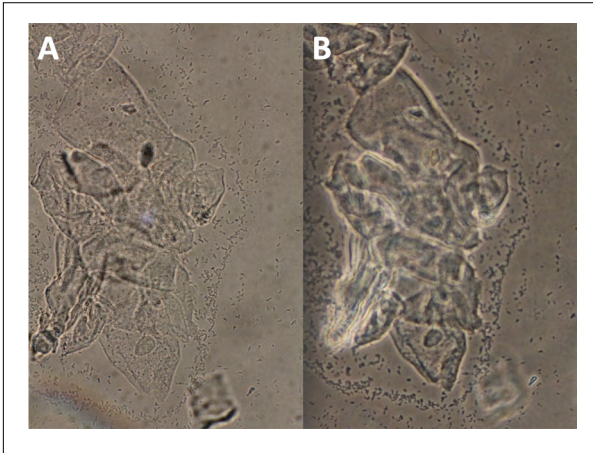


Figura 2.3 Esame microscopico a fresco (400x); microbiota granulare suggestiva di vaginosi batterica.

A- Senza contrasto di fase B- Con contrasto di fase

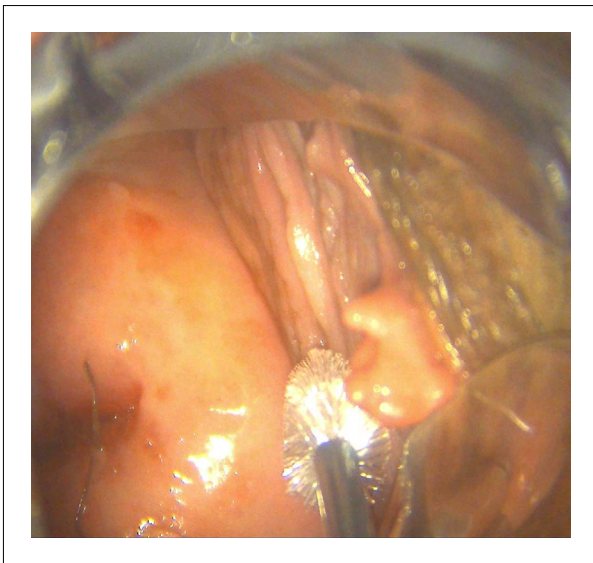


Figura 2.4 Prelievo di campione di perite vaginali per microscopia a fresco

to. Poiché i vetrini vengono solitamente esaminati con un ingrandimento di 400x, per ridurre il costo solo la lente 40x deve essere a contrasto di fase.²⁷ L'uso del contrasto di fase consente una migliore identificazione delle strutture fungine, delle cellule e del microbiota di fondo. (Figura 2.3)

Nonostante tutto la MF non risolve il disaccordo intraoperatore sulla valutazione dell'inflammatione,³³ mentre l'uso di KOH non è necessario se si utilizza il contrasto di fase.²⁷

Il campione va prelevato idealmente quando la donna è sintomatica e senza aver utilizzato prodotti vaginali, non deve aver avuto rapporti sessuali o emorragie nelle 48-72 ore precedenti il test.³⁴ Per le donne con sospetta BV, la fase follicolare può essere il momento migliore per la valutazione, mentre la fase luteale può essere migliore se si sospetta candidiasi o CV.³⁵

Non vi è consenso sul luogo migliore da cui prelevare il campione. Tuttavia, il fornice posteriore va evitato, in quanto tende ad essere più esposto alle secrezioni cervicali e quindi ad avere un pH più elevato e più cellule infiammatorie. Per lo stesso motivo, si dovrebbe evitare di toccare la cervice. (Figura 2.4)

Uno studio ha mostrato una maggiore sensibilità per *Candida spp.* e BV se il campionamento è effettuato dal terzo inferiore della vagina; per la CV, i migliori risultati sono stati ottenuti con il campionamento dal fornice anteriore.

TABELLA 2.1 Microscopia a fresco nelle differenti patologie.

AV – vaginite aerobica, BV – vaginosi batterica, DIV – vaginite infiammatoria desquamativa,
 NAAT – tecniche di amplificazione degli acidi nucleici

	Lattobacilli	Flora batterica vaginale	Infiammazione	Cellule epiteliali	Altro/commenti
Candidiasi	Solitamente normali, possono coesistere con qualsiasi flora batterica vaginale	Solitamente dominano i lattobacilli	Assente o moderata	In base allo stato ormonale	Presenza di blastospore A volte è presente il micelio (suggeritivo per <i>C. albicans</i>)
Vaginosi batterica	Assenti o scarsi	Microbiota granulare Bacilli motili ricurvi (<i>Mobiluncus spp.</i>)	Assente	Una parte significativa è coperta da batteri (<i>clue cells</i>)	È possibile una "BV parziale"
Tricomoniassi	Solitamente assenti o scarsi	Spesso presente microbiota granulare (BV)	Solitamente presente (moderata/severa) Spesso presenti leucociti "tossici" (rigonfi)	Spesso presenti cellule basali e parabasali	Presenza di protozoi motili (la loro assenza non esclude la patologia) A volte sono presenti eritrociti
Vaginosi citolitica	Abbondanti	Solo lattobacilli	Assente	Vai gradi di lisi cellulare (nuclei nudi e detriti citoplasmatici)	Valutare preferibilmente nella seconda fase del ciclo
Lactobacillosi/leptothrix	Presenza di lattobacilli allungati (8-15 volte più grandi). Possono coesistere con lattobacilli normali.	Variabile	Variabile	Variabile	Valutare preferibilmente nella seconda fase del ciclo. Possono coesistere con qualsiasi microbiota. Spesso c'è un aumento dei lattobacilli senza citolisi.

Vaginite aerobica/ vaginite infiammatoria desquamativa	Assenti o scarsi	Prevalenza di cocchi (a volte stafilococchi) o piccoli bacilli	Infiammazione moderata/severa, spesso sono presenti leucociti "tossici"	Spesso presenti cellule basali e parabasali	Nelle forme severe bisogna escludere la tricomoniasi
Atrofia vaginale	Assenti o scarsi	Possono essere presenti cocchi o piccoli bacilli	Assente	Soprattutto cellule basali e parabasali (solitamente pochi)	Sono spesso presenti eritrociti
Vaginite atrofica	Assenti o scarsi	Possono essere presenti cocchi o piccoli bacilli	Infiammazione moderata/severa, spesso sono presenti leucociti "tossici"	Cellule basali e parabasali	Diagnosi differenziale con AV/DIV, tricomoniasi e lichen planus
Cervicite	Normali o diminuiti	Normale/mista	Moderata /severa A volte con filamenti mucosi	In base allo stato ormonale	Se c'è un sospetto di cervicite sono necessari i NAAT test (<i>C. trachomatis</i> and <i>N. gonorrhoea</i>)
Lichen planus	Spesso diminuiti	Ormale/mista/assente	Moderata/severa	Cellule parabasali, a volte con difetti della parete cellulare	Spesso coinvolgimento vulvare

Tuttavia, lo studio è stato condotto su donne per lo più asintomatiche e queste differenze possono essere meno rilevanti nelle donne sintomatiche.³⁶

Non esistono studi che convalidino l'uso dell'autocampionamento. Fatta eccezione per la diagnosi della tricomoniasi, non sembra esserci alcun vantaggio nell'uso di uno speculum per il campionamento.

Pertanto, non utilizzare uno speculum può essere una buona opzione nelle donne con vulvodinia o con dolore vulvare di altra natura (es herpes), per coloro che rifiutano l'esame con lo speculum o le bambine. Se si utilizza uno speculum, non deve essere lubrificato.^{37,38}

Il campione deve essere raccolto evitando di toccare la cervice o di raschiare l'epitelio vaginale. Si possono utilizzare diversi dispositivi, tra cui un brush endocervicale, una spatola di plastica, un tampone Dacron o anche un dito guantato privo di talco.³⁹ I tamponi di cotone e le spatole di legno non sono l'ideale, poiché possono lasciare fibre o assorbire acqua.²⁷

La preparazione del vetrino può avvenire sia applicando una piccola goccia di soluzione salina e aggiungendovi una piccola quantità di secreto vaginale, sia distribuendo il campione sul vetrino e quindi aggiungendo la goccia di soluzione salina (il primo metodo può essere preferibile se il secreto è abbondante, in quanto contribuirà a diluire e consentire una migliore visualizzazione dei suoi componenti, con meno sovrapposizioni). Dopodiché, si posiziona e si preme un vetrino coprioggetto per evitare la formazione di bolle d'aria e si elimina l'eccesso di liquido con carta assorbente. Alcuni autori scelgono di preparare un altro vetrino, usando KOH. Come accennato in precedenza, sembra meno utile se si utilizza il contrasto di fase. Se usato, bisogna fare attenzione nel pulire l'eccesso di liquido, in quanto potrebbe danneggiare il cristallino dell'obiettivo.

Il campione va letto immediatamente, per aumentare la sensibilità al *T. vaginalis* (il riscaldamento del vetrino può aumentarne la motilità e consentire una migliore identificazione).⁴⁰ Tuttavia, è possibile anche la lettura differita. In questo caso, il campione viene distribuito sul vetrino, lasciato asciugare all'aria e successivamente reidratato.

2.5

Gram e altre tecniche di colorazione

La colorazione di Gram è utilizzata per la diagnosi di BV da quasi 60 anni.⁴¹ Lo score di Nugent è considerato il *gold standard* per la diagnosi di BV.⁴² La colorazione di Gram permette un'accurata valutazione della flora batterica, anche se è discussa la sua superiorità rispetto alla microscopia a fresco, in quanto durante il processo di fissazione e di colorazione dal campione viene parzialmente rimossa la flora batterica vaginale.⁴³ Per lo score di Nugent può essere anche utilizzato l'autotest, con risultati sovrapponibili a quello ottenuti con i campioni prelevati dal medico.^{44,45} Per dei risultati ottimali, lo striscio dovrebbe essere distribuito uniformemente ed essere molto sottile, in modo da ridurre la sovrapposizione delle cellule.

Per il calcolo dello score di Nugent si esegue una valutazione semiquantitativa dei diversi morfotipi batterici presenti nel secreto vaginale colorato con colorazione Gram, si valuta anche la presenza di cellule epiteliali ricoperte di batteri (*clue cells*) (Tabella 2.2). Tale quantificazione è soggettiva: si valuta solo un numero limitato di batteri associati alla BV e si basa sull'identificazione dei morfotipi batterici piuttosto che sulla specie. I generi batterici valutati sono 1) *Lactobacillus spp.*, 2) *Gardnerella spp./Bacteroides spp.*, e 3) *Mobiluncus spp.*⁴⁶ In futuro si potrà ottimizzare questa valutazione utilizzando l'ibridazione *in situ* fluorescente, che analizza le diverse specie batteriche piuttosto che la morfologia.⁴⁷

I morfotipi batterici vengono conteggiati utilizzando un obiettivo ad immersione ad olio (ingrandimento 1000 x). Il punteggio ottenuto per ciascuno dei morfotipi batterici viene sommato, un punteggio totale compreso tra 0 e 3 è considerato normale (microbiota sano) mentre un punteggio > 7 è indice di BV. Un punteggio tra 4 e 6 è classificato come intermedio,⁴⁸ questo costituisce un ulteriore svantaggio dello score di Nugent poiché non rappresenta una forma di BV "parziale" o "lieve" e non esiste una gestione specifica per esso. (Tabella 2.2)

TABELLA 2.2 Calcolo dello score di Nugent.

La lettura va effettuata ad alto ingrandimento.

Punteggio 0-3 normale, 4-6 intermedio, >6 vaginosi batterica

Punteggio	Lattobacilli (Bacilli Gram-positivi)	<i>Gardnerella spp./ Bacteroides spp.</i> (piccoli coccobacilli Gram-variabili e bacilli Gram negativi rotondeggianti e pleomorfi)	<i>Mobiluncus spp.</i> (bacilli ricurvi Gram negativi)
0	>30	0	0
1	5-30	<1	1-5
2	1-4	1-4	>5
3	<1	5-30	--
4	0	>30	--

Lo score di Nugent viene solitamente utilizzato negli studi ma spesso non è la prima scelta nella pratica clinica perché il risultato non è subito disponibile, richiede tempo, è più costoso di altre alternative (es. microscopia a fresco, criteri di Amsel) e richiede tecnici esperti e strumenti adatti.

In futuro, i criteri clinici per la diagnosi di AV/DIV e CV potranno essere ulteriormente implementati in modo da consentire una diagnosi accurata tramite la colorazione Gram. Inoltre, l'intelligenza artificiale può essere applicata alla colorazione Gram e può migliorare l'efficacia di questa tecnica nella valutazione delle donne con sintomi vulvovaginali.⁴⁹

Un'interessante alternativa allo score di Nugent sono i criteri di Ison e Hay, nei quali non viene effettuata una stima quantitativa dei morfotipi batterici. Questi criteri valutano il rapporto tra la numerosità dei diversi batteri (lattobacilli, batteri misti e cocci). Essendo una valutazione relativa, non influiscono sulla misurazione né la dimensione del campo del microscopio né la "concentrazione".^{46,50} Inoltre questi criteri forniscono una valutazione completa del microbioma vaginale, in quanto questa classificazione include un pattern con batteri assenti (grado 0) e uno dominato da cocci (grado IV), che solitamente indica la presenza di AV/DIV. (Tabella 2.3)

TABELLA 2.3 Criteri di Ison and Hay (Ison *et al.*)⁴⁶

Grade 0	No lattobacilli o altro microbiota
Grade I	<i>Lactobacillus spp.</i> unici morfotipi
Grade II	Ridotti <i>Lactobacillus spp.</i> con morfotipi batterici misti
Grade III	Morfotipi batterici misti con pochi o assenti Lattobacilli
Grade IV	Solo cocchi Gram positivi

Questa classificazione può essere utilizzata su vetrini con diversi metodi di colorazione, si può usare anche su vetrini non colorati ma servono ulteriori studi per comprovarne la validità. Può essere utilizzata quindi come alternativa allo score di Nugent, è stato dimostrato infatti, che i risultati ottenuti con le due metodiche sono simili.⁵¹

Anche se la colorazione di Gram non è attualmente la prima scelta per la diagnosi di cervicite, deve essere presa in considerazione se si raccoglie un campione endocervicale e si riscontra un'inflammatione significativa (>30 leucociti polimorfonucleati/campo microscopico), soprattutto se c'è una clinica suggestiva per infezione. Nei casi di cervicite gonococcica infatti si può notare la presenza di diplococchi Gram negativi. Tuttavia, una microscopia negativa non esclude l'infezione e, se indicato, si deve eseguire un test molecolare.

Anche se il Pap test può fornire informazioni utili sulla presenza di microrganismi e/o infiammazioni, non è un test raccomandato per lo studio di una sospetta vaginite a causa della sua scarsa sensibilità.⁵² La specificità per la diagnosi di candidosi, tricomoniassi e BV è generalmente elevata, ma le sensibilità possono raggiungere rispettivamente il 25%, il 61,4% e il 55%. Una possibile spiegazione potrebbe essere il fatto che il campione raccolto è cervicale e non vaginale. Le performance possono essere diverse per la citologia convenzionale e per quella liquida (aumentata in quest'ultima per la presenza di *Candida spp.* e *T. vaginalis* e diminuita per BV).^{53,54} Tuttavia, può essere utile per le diagnosi meno comuni, come la presenza di *C. Trachomatis*, herpes simplex virus, citomegalovirus, *Enterobius vermicularis* o *Schistosoma spp.*⁵³

2.6 Colture

Le colture rivestono un ruolo importante per la diagnosi di vaginite, soprattutto nelle candidiasi, per la quale l'esame colturale è il *gold standard*. Anche se, nella maggior parte dei casi di candidiasi acuta, non c'è alcun vantaggio nell'eseguire colture di routine, ma deve essere utilizzata la microscopia a fresco al fine di confermare la diagnosi. L'esame colturale per la *Candida* è obbligatorio in caso di: candidiasi ricorrente, sospetto di candidiasi non *albicans*, microscopia negativa, sintomi indicativi di candidiasi o in caso di fallimento terapeutico.^{54,55}

Abitualmente l'antimicogramma non è utilizzato, perché non facilmente disponibile, tuttavia deve essere effettuato quando si sospetta la presenza di un ceppo resistente. Si deve però tenere conto del fatto che questi test vengono solitamente eseguiti con un pH neutro (7.0), che è superiore a quello della vagina e non riflette le sensibilità reali nella pratica clinica. È stato dimostrato che la minima concentrazione inibente (MIC) aumenta a pH più basso per miconazolo, clotrimazolo, fluconazolo e nistatina.^{56,57}

I campioni destinati alle colture micologiche devono essere trasportati preferibilmente con mezzi di trasporto adeguati (es. Amies o Stuart) e devono essere messi in coltura entro sei ore.⁵⁸

Non sembrano esserci differenze tra i diversi terreni di coltura (Sabouraud agar, Nickerson medium o Microstix-Candida medium).⁵⁴

Per lo studio della vaginite non è consigliato eseguire colture batteriche di routine, tranne nel sospetto di infezione da streptococchi del gruppo A.⁵⁹ In generale, un esame colturale positivo non distingue la colonizzazione dall'infezione. Tuttavia, la presenza di *N. gonorrhoea* deve sempre essere trattata perché sempre patogena. D'altra parte, una coltura positiva per *Gardnerella spp.*, talvolta erroneamente considerata una variante della BV, non è utile dal punto di vista clinico a causa della sua bassissima specificità: è presente in più della metà delle donne sane e asintomatiche.⁶⁰

L'esame colturale è di limitato interesse clinico anche nelle donne con sospetta AV/DIV, poiché il *gold standard* diagnostico è l'esame microscopico.⁶¹

L'esame colturale rappresenta una valida un'opzione per la diagnosi di tricomoniasi. I supporti utilizzati possono essere il Modified Diamond medium o il InPouch® TV (BioMed Diagnostics Inc., USA), che hanno prestazioni simili.⁶² Le sensibilità e le specificità riportate variano rispettivamente dal 44-96% al 100%.⁶³⁻⁶⁵ L'esame colturale è particolarmente utile in caso di sospetta resistenza alla terapia medica, ma questi kit non sono facilmente reperibili. Le colture che utilizzano il *Modified Diamond medium* possono richiedere fino a sette giorni mentre con il TV InPouch®, in caso di positività all'esame colturale, si può ottenere una risposta già nei primi tre giorni.⁶³

Per la diagnosi della gonorrea è raccomandato l'utilizzo della diagnostica molecolare ma è anche necessario eseguire una coltura dell'essudato endocervicale per valutare la sensibilità agli antibiotici in caso di fallimento del trattamento. Occorre utilizzare un terreno di coltura selettivo per la *N. gonorrhoeae* (Thayer-Martin o Martin-Lewis), insieme a un terreno generico, come l'agar sangue e l'agar cioccolato, poiché la crescita di alcuni ceppi di *N. gonorrhoeae* può essere inibita nei terreni di coltura selettivi.⁶⁶

2.7

Criteri di Amsel

Nel 1983, Amsel R *et al.* valutarono 397 donne e studiarono diversi criteri per la diagnosi di "vaginite non specifica".⁶⁷ In seguito, questi sarebbero stati conosciuti come "criteri di Amsel" e la "vaginite non specifica" e come BV.

Criteri di Amsel:

1. Leucorrea vaginale grigia o bianca, omogenea e che ricopre le pareti vaginali;
2. pH vaginale > 4,5;
3. Odore di pesce/marcio (prima o dopo l'aggiunta di KOH (test dell'odore));
4. Presenza di clue cells nella microscopia a fresco.

Per essere considerati positivi, devono essere presenti almeno 3 di questi criteri.

I range di sensibilità riportati dagli studi sono molto ampi (37-70%), mentre la specificità è molto elevata.⁴²

Questi criteri hanno il vantaggio di consentire una diagnosi immediata e sono semplici e poco costosi. Anche se possono essere utili nella pratica clinica l'utilizzo di questi criteri è limitato dai seguenti fattori: mancanza di expertise o disponibilità di un microscopio o di altri test (ad esempio test enzimatici o molecolari). La valutazione delle caratteristiche del secreto vaginale è soggettiva e può essere influenzata dall'uso di farmaci o lavande vaginali. Normalmente si considera «normale» un pH inferiore a 4,5, ma questa definizione è stata messa in dubbio; uno studio pubblicato nel 2021 ha dimostrato che utilizzando questo cut-off la sensibilità del pH per la diagnosi di BV è del 79%, ma la specificità è solo del 56%.^{5,12} Inoltre, questo criterio ha un valore molto limitato nelle donne in post-menopausa che non fanno

uso di trattamenti ormonali sostitutivi. Anche la lettura del pH è soggettiva, come accennato in precedenza. Lo stesso vale per la valutazione degli odori. Inoltre, data l'eterogeneità microbiologica delle BV, esiste la possibilità che i batteri che producono ammine volatili non siano presenti in modo significativo.⁶⁸ La valutazione della presenza di *clue cells* implica l'utilizzo di un microscopio e adeguata expertise, questo rappresenta un fattore limitante in quanto spesso si utilizzano solo gli altri tre criteri. In questi casi la sensibilità dei criteri di Amsel può quindi scendere fino al 22,8%.¹² D'altra parte, se si dispone di esperienza nell'uso di microscopia a fresco, si tratta di un ottimo strumento per la diagnosi di BV, perché permette di valutare non solo la presenza di *clue cells* ma anche il microbiota di fondo.²⁷

I criteri di Amsel sono ancora raccomandati da alcune società scientifiche, ma il loro ruolo è attualmente messo in discussione e considerato da alcuni non sufficiente per una diagnosi definitiva.^{42,69-71} Se utilizzati, si deve tenere presente che esiste il rischio di trascurare "infezioni miste", in particolare nelle BV associate a tricomoniasi o candidiasi (coesistenti con le BV rispettivamente nel 60-80% e nel 20-30% dei casi).(Figura 2.5)

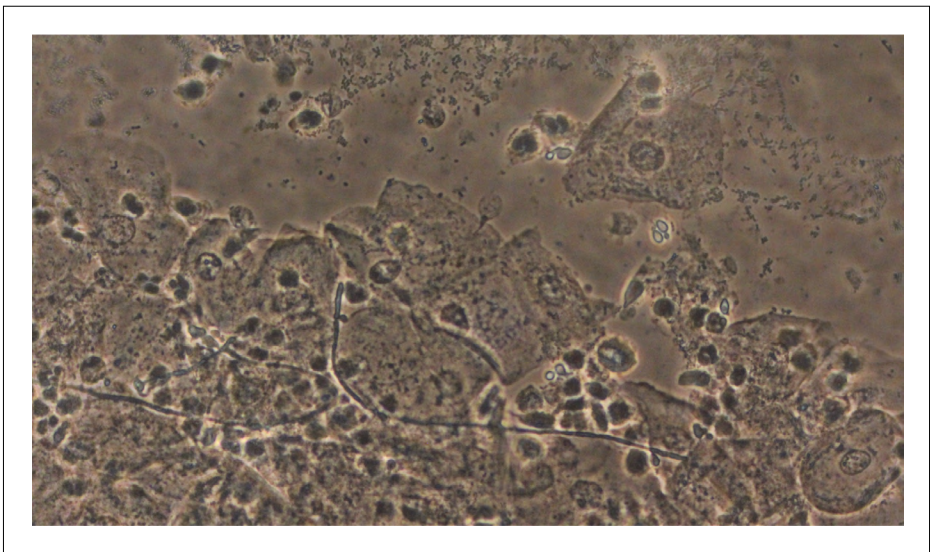


Figura 2.5⁷² Microscopia a fresco con contrasto di fase (400x) mostra la presenza di "infezioni miste" (*Candida spp.* e vaginosi batterica)

In futuro nell'ottica di uno screening (es. gravidanza) utilizzare questi criteri potrebbe rivelarsi più difficile, in quanto le performance potrebbero essere inferiori in tali circostanze (es.: a causa dell'assenza di leucorrea significativa o dell'assenza di odori). Questi limiti, in parte, riflettono la complessità della BV, nelle quali finora non è stata dimostrata l'esistenza di un marcatore batterico specifico; inoltre, la presenza di batteri diversi e la loro interazione possono determinare differenti manifestazioni cliniche.⁶⁸

2.8

Test enzimatici

L'OSOM® BVBlue® (Sekisui Diagnostics, MA, USA) è un test enzimatico cromogenico disponibile in commercio ed utilizzato per la diagnosi di BV, ha una sensibilità dell'88-94% e una specificità di circa il 96%.^{73,74} Esso valuta i valori dell'enzima sialidasi presenti in un campione di secreto vaginale. I risultati sono pronti in 10 minuti. L'autotest ha dimostrato di avere una buona specificità (90%) ma una scarsa sensibilità (40%).¹⁹

Il FemExam® (Cooper Surgical, CT, USA) è un *kit* diagnostico, costituito da due schede di plastica, delle dimensioni di una carta di credito, realizzato per una diagnosi rapida ed economica di BV. La prima scheda serve a valutare la presenza di un pH elevato e di trimetilammina; la seconda scheda misura l'attività della prolina ammino-peptidasi (PIP) della *Gardnerella spp.* Il campione di secreto vaginale viene posizionato sui punti indicati sulle schede e si positivizzerà se il pH è > 4,7 e per la trimetilammina se viene rilevata (l'equivalente di un test dell'odore positivo). Uno studio ha mostrato che un risultato positivo per pH e trimetilammina ha una sensibilità del 71,4% (61,7-79,8) e una specificità del 72,8% (63,7-80,7).²³ La scheda 2 del FemExam® valuta l'attività della PIP della *Gardnerella spp.* La sua sensibilità e specificità per la diagnosi di BV sono rispettivamente 70,0% (55,4-82,1) e 80,9% (69,1-71,6). Se si utilizzano entrambe le schede, il test è considerato positivo quando sono presenti almeno due delle tre variabili valutate, in questo caso la sensibilità e la specificità sono rispettivamente del 91,0% (83,1-96,0) e del 61,5% (50,7-71,6).²³ I campioni possono essere prelevati autonomamente e i risultati sono pronti entro cinque minuti; l'uso di questo test non è raccomandato in presenza di perdite ematiche.^{23,75}

QuickVue Advance pH e Amines® (Quidel Corp, San Diego, CA) ha una sensibilità del 53% e una specificità del 97%.²⁴ In questo test, il *cut-off* del pH è 4.5 e l'ammina valutata è la trimetilammina.

Questi test possono essere un'opzione per eseguire una corretta diagnosi di BV nei casi in cui l'esame microscopico non è disponibile. Va tenuto presente che essi non forniscono informazioni su altre patologie, come la candidosi o la tricomoniasi, che spesso coesistono con la BV.

2.9

Test molecolari

Dati i limiti dei test microscopici e dei test di laboratorio, e in linea con quanto avviene in altri campi della medicina, vi è una tendenza verso l'uso dei test molecolari a fini diagnostici. Questi consentono la diagnosi in un tempo ragionevole (ore), sono precisi e riproducibili, in grado di processare molti campioni, e consentono l'identificazione di microrganismi difficili. Inoltre, la richiesta di autotest sta crescendo tra le donne e i test molecolari probabilmente soddisferanno tale domanda; esistono già dati che suggeriscono che tale approccio fornisce risultati simili a quelli ottenuti con campioni prelevati dai medici.⁷⁶ Attualmente, nella maggior parte dei casi, il prezzo rappresenta ancora il limite principale.

I saggi con sonda diretta sono stati la "prima generazione" di test molecolari per la diagnosi di vaginite. Si tratta di sonde di acido nucleico che si legano a sequenze genetiche (solita-

mente RNA ribosomiale) specifiche dei microrganismi bersaglio presenti in un campione di secreto vaginale.

Il BD Affirm™ VPIII (BD Diagnostic Systems, Sparks, Maryland) è un test basato su sonde di DNA, che rileva la presenza di *Candida spp.* (inclusi *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*), *T. vaginalis* e *Gardnerella spp.*, in campioni vaginali, fornendo risultati entro 45 minuti.⁷⁷ Il prelievo viene effettuato di norma dalle pareti vaginali, ma se effettuato allo speculum i risultati sono simili.⁷⁸ La sensibilità e la specificità riportate per la *Candida spp.* Sono comprese rispettivamente tra 69,4 - 82,76% e tra 98,80-100%.^{77,79-81} La sensibilità per la BV è compresa tra il 75,9 e il 96,2% e la specificità tra il 60,6 e >95%.^{27,77,81-83} Mentre per la tricomoniasi la specificità è elevata e la sensibilità è più bassa (46,3-100%).^{77,79,84} Uno studio che ha confrontato l'Affirm™ VPIII con il pannello vaginale BD Max™ (Tabella 2.4) ha mostrato che quest'ultimo risulta più preciso: ha una maggiore specificità per la BV e una maggiore sensibilità per la *Candida spp.*, senza riduzione della specificità.⁷⁷ Può essere utilizzato nelle donne sintomatiche, insieme alla valutazione del pH e al test dell'odore, per migliorare le performance.⁴²

Nell'Affirm™ VPIII, la diagnosi di BV si basa sul rilevamento di *Gardnerella spp.* (il test è positivo se la carica è superiore a 5×10^5 unità formanti colonie [UFC] per millilitro). Anche se ricercare un solo agente per la diagnosi della BV può sembrare una strategia poco funzionale, i risultati sono accettabili.^{41,85}

Uno studio ha dimostrato che l'efficacia diagnostica dell'Affirm™ VPIII per la diagnosi di BV è la stessa per le donne in gravidanza,⁸⁶ tuttavia un altro studio ha dimostrato che in caso di auto campionamento in gravidanza, si ha una significativa riduzione della sensibilità per la diagnosi di BV, candidosi e tricomoniasi.⁸⁷

Oltre ai mezzi di trasporto già previsti per i campioni, l'uso di ESwab™ (Copan Diagnostics, Murrieta, CA) è stato validato come soluzione alternativa.⁸⁸

In un sondaggio condotto nel 2018 tra i membri dell'American College of Obstetricians and Gynecologists, il 25% ha dichiarato di utilizzare questo test nella pratica clinica.⁸⁹

Più recentemente, le tecniche di amplificazione del DNA (NAATs), compresa la reazione a catena della proteina (PCR), sono entrate nel mercato e rappresentano approcci molto promettenti per la diagnosi e la gestione terapeutica della vaginite. (Tabella 2.4) Queste tecniche sono state riconosciute da alcuni anni come il gold standard per la diagnosi della tricomoniasi.⁴² Questo tipo di analisi molecolare sarebbe utile anche per testare contemporaneamente anche la presenza di candidosi e di BV, oltre che della tricomoniasi. Per il *T. vaginalis* e la *Candida spp.* il processo è relativamente semplice (è necessaria solo l'identificazione di una specie o di un genere), è invece più complesso per la BV (una malattia multibatterica complessa, per la quale non esiste un marcatore specifico).⁶ Mentre per i NAATs l'identificazione di specifici batteri o di altri microorganismi è una procedura semplice, la diagnosi della BV risulta quindi più complessa: richiede l'identificazione e la quantificazione dei diversi tipi batteri associati alla BV, nonché dei lattobacilli, e successivamente si dovrebbe riportare la numerosità delle diverse popolazioni batteriche tra loro.⁹⁰

Esistono diversi test convalidati e disponibili in commercio per la diagnosi della tricomoniasi (es. Xpert® TV, Aptima TV^{91,92}) e della BV (es. Allplex™ Bacterial vaginosis, MDL OneSwab® BV Panel AmpliSens®).⁹³⁻⁹⁵

Per la pratica clinica sono però più utili i test che consentono in contemporanea la diagnosi di BV, candidosi e tricomoniasi. Di seguito i test che sono stati validati:

- Allplex™ Vaginitis (Seegene, Seul, Corea);
- BD Max™ Vaginal Panel (Becton Dickinson, USA);
- Hologic Aptima® BV (Hologic, USA);
- NuSwab® VG (LabCorp, EUA).

Un altro test disponibile, per il quale non è stato possibile identificare i dati di validazione, è il Quest Diagnostics SureSwab® BV (Quest Diagnostics, USA).⁹⁶

In generale, i test disponibili hanno mostrato ottime performances per tutte e tre le patologie. Uno studio ha dimostrato una minore sensibilità per il BD Max™ Vaginal Panel, ma va considerato che il confronto è stato fatto con il sequenziamento di un frammento dell'RNA ribosomiale 16S, attualmente non standardizzato.⁹⁷

Van der Pol *et al.* hanno dimostrato risultati sovrapponibili nell'individuazione del *T. vaginalis* tra il BD Max™ Vaginal Panel e il BD Max™ CT/GC/TV assay.⁹⁸

Questi test hanno il vantaggio di non essere influenzati dalla presenza di infezioni multiple o da variazioni della prevalenza delle condizioni patologiche.^{16,76,79} I dati dimostrano che l'uso di NAATs può migliorare l'assistenza e persino portare ad una riduzione del 12% del rischio di parto prematuro nelle donne sintomatiche in gravidanza.⁹⁹ L'utilizzo di test molecolari permette una diagnosi più accurata, riducendo sia la mancata diagnosi che la sovradiagnosi e, di conseguenza, consente un trattamento tempestivo e corretto.¹⁰⁰

TABELLA 2.4 NAAT per la diagnosi di vaginite.

*Calcolati dalla data di pubblicazione; † campioni raccolti dai medici; ‡ campioni raccolti dalle pazienti.

BV – vaginosi batterica, BVAB – vaginosi batterica associata a infezioni batteriche, NA non applicabile, NAC – candidiasi non-*albicans*

Test	Studi	Vaginosi Batterica		Candida		Tricomoniasi		Note
		Sensibilità	Specificità	Sensibilità	Specificità	Sensibilità	Specificità	
Allplex™ Vaginitis (Seegene®, Seoul, Korea)	Vieira-Baptista <i>et al.</i> ¹⁶	91,7% (86,49–95,40%)	86,6% (83,57–89,24%)	All species: 95,6% (93,65– 97,12%) <i>C. albicans</i> 88,1% (77,82–94,70%) CNA 100% (85,18–100,00%)	All species: 95,6% (93,65– 97,12%) <i>C. albicans</i> 98,2% (96,83–99,11%) CNA 97,5% (95,73–98,38%)	94,4% (72,71–99,86%)	99,9% (99,25–100%)	- Un tampone a livello del terzo superiore della vagina - NAC include: <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. lusitanae</i> and <i>C. dubliniensis</i> - La diagnosi di BV si basa sulla ricerca di: <i>Fannyhessea (Atopobium) vaginae</i> , <i>Gardnerella spp.</i> , <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Mobiluncus spp.</i>
		90,0% (76,4–96,6%)	92,3% (81,3–97,5%)	NA	NA	NA	NA	NA
Aptima® CV/TV + Aptima® BV (Hologic, San Diego, USA)	Schwebke JR <i>et al.</i> ¹⁶	95,0% (93,1–96,4%) †	89,6% (87,1–91,6%) †	Candida group: 91,7% (88,7–94,0%) †	Candida group: 99,1% (98,4–99,5%) †	96,5% (92,0–98,5%) †	95,1% (93,8– 96,2%) †	- Il gruppo Candida include: <i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. dubliniensis</i> - LA <i>C. glabrata</i> viene ricercata separatamente
		97,3% (95,8–98,2%) †	85,8% (83,1–88,2%) †	Gruppo Candida: 92,9% (90,5,0– 95,0%) †	Gruppo Candida: 98,7% (98,0–99,2%) †	97,1% (92,9–98,9%) †	98,9% (98,2– 99,4%) †	- La diagnosi di BV è basata sulla ricerca di <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Gardnerella spp.</i> e <i>F. vaginae</i>

BD Max™ Vaginal Panel (Becton Dickinson, USA)	Sherrard J ¹⁰³	94.4% (86.2- 98.4%)	79.0% (70.8- 85.8%)	All species: 86.4% (75.0-94.0%)	All species: 86% (79.1-91.4%)	77.8% (40.0- 97.2%)	98.9% (96.2- 99.9%)	- Un tampone vaginale - Il gruppo candida include: <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> e <i>C. dubliniensis</i> - La <i>C. glabrata</i> e la <i>C. krusei</i> sono ricercate separatamente - La diagnosi di VB si basa sulla ricerca di <i>L. crispatus</i> e <i>L. jensenii</i> mentre la diagnosi di BVAB si basa sulla ricerca di: <i>Gardnerella</i> spp., <i>F. vaginalis</i> , <i>Megasphaera-1</i> e BVAB-2
	Aquirre -Quinoneo <i>et al.</i> ¹⁰⁴	89.8% (85.0-93.1%)	96.5% (95.1-97.6%)	All species: 97.2% (94.8-98.5%) <i>C. glabrata</i> : 100% (85.7-100%) <i>C. krusei</i> : 83.3% (43.6-97.0%)	All species: 96.8% (95.3-97.9%) <i>C. glabrata</i> : 100% (99.6-100%) <i>C. krusei</i> : 100% (99.6-100%)	100% (99.6-100%)	100% (99.6-100%)	
NuSwab® (LabCorp, Burling- ton, NC)	Van den Munckhof <i>et al</i> ⁹⁷	63.9% (47.58- 77.52%)	98.7% (93.17- 99.78%)	NA	NA	NA	NA	- Ricerca di <i>C. glabrata</i> e <i>C. krusei</i> - La diagnosi di BV si basa sulla ricerca di <i>A. vaginalis</i> , BVAB 2 e <i>Megasphaera</i> spp.
	Thompson A <i>et al</i> ¹⁷	96.2% (89.3-99.2%)	96.1% (89.8-98.7%)	All species: 98.4% (91.3-99.6%)	All species: 95.4% (90.3-98.3%)	87.5% (47.4- 99.7%)*	100% (98- 100%)*	
NuSwab® (LabCorp, Burling- ton, NC)	Danby C <i>et al</i> ¹⁰⁵	78.7% (67.7-87.3%)	97.6% (91.6-99.7%)	92.4% (83.2- 97.5%)	100% (96.1-100%)	100% (79.4-100%)	100% (97.4-100%)	- Ricerca di <i>C. glabrata</i> e <i>C. krusei</i> - La diagnosi di BV si basa sulla ricerca di <i>A. vaginalis</i> , BVAB 2 e <i>Megasphaera</i> spp.
	Cartwright C <i>et al</i> ⁹⁹	96.9% (94.5-99.3%)	92.6% (87.7-97.5%)	97.7% (93.3-100%)	93.2% (86.8-99.6%)	98.1% (94.5-100%)	NA	

I test molecolari non sono esenti da insidie, è necessario per esempio un riscontro clinico. Analogamente a quanto avviene con l'esame colturale, quando viene identificata la *Candida spp*, la clinica permette di distinguere tra colonizzazione e infezione. Mentre l'identificazione del *T. vaginalis* necessita sempre di un trattamento medico, questo invece non vale nel caso della BV. I sintomi delle diverse patologie vulvovaginali tendono ad essere simili e a sovrapporsi e questo può risultare problematico, soprattutto se si considera il sempre più frequente ricorso all'auto-test: in questo modo si potrebbe trascurare una patologia specifica e i sintomi potrebbero essere erroneamente attribuiti a ciò che risulta positivo con il test molecolare.

Inoltre, lo spettro delle vaginite è più ampio di quello della BV, della tricomoniasi e della candidosi; questi test dovranno quindi essere adattati in futuro alle nuove conoscenze in materia. Attualmente, non esistono approcci molecolari convalidati per la diagnosi di CV. La diagnosi molecolare di AV/DIV sembra fattibile, ma non è ancora stata validata e non è disponibile in commercio.⁹⁵

Le NAATs potrebbero essere utilizzate anche per la diagnosi della cervicite. Esistono diversi test sul mercato che permettono di individuare contemporaneamente la presenza di *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* dallo stesso campione.

Raccomandazioni

Raccomandazioni	Qualità delle evidenze	Forza delle raccomandazioni
La diagnosi empirica di vaginite non è raccomandata.	1b	A
Un pH normale non è sufficiente per escludere la presenza di vaginite.	2b	B
La valutazione del pH vaginale non è utile nei seguenti casi: presenza di sangue, rapporti sessuali recenti, utilizzo di farmaci vaginali, donne in postmenopausa che assumono terapia ormonale sostitutiva.	4	C
Nella pratica clinica si può utilizzare un intervallo di pH ridotto (es 4.0-5.5).	5	D
Per la misurazione del pH il campione può essere prelevato autonomamente dalla paziente.	3b	C
Se è presente fishy odor non è necessario aggiungere KOH.	5	D
Un test dell'odore positivo è altamente suggestivo (specifico) di vaginosi batterica o tricomoniasi ma ha una bassa sensibilità.	2a	B
L'utilizzo della microscopia a fresco è uno degli step iniziali raccomandati per la diagnosi di vaginite.	2a	B
Tutti i medici che diagnosticano e trattano le vulvovaginiti devono essere formati sull'utilizzo della microscopia a fresco.	5	D
È preferibile usare il contrasto di fase.	3b	C
La microscopia a fresco è il <i>gold standard</i> diagnostico per la vaginosi citolitica e la vaginite aerobica / vaginite infiammatoria desquamativa.	5	D
Il campione per l'analisi microscopica deve essere prelevato solo in donne sintomatiche; non devono aver usato farmaci per via vaginale, non devono aver avuto rapporti sessuali o sanguinamenti nelle precedenti 48-72h.	5	D

Quando di preleva il campione per le analisi microscopiche si deve evitare il fornice posteriore e la cervice.	4	C
Non è obbligatorio utilizzare lo speculum per la raccolta dei campioni per l'analisi microscopica.	4	C
Dovrebbe essere evitato l'utilizzo di tamponi di cotone o spatole di legno per la raccolta dei campioni per l'esame microscopico.	5	D
Il campione raccolto per l'esame microscopico dovrebbe essere analizzato subito, ma è possibile posticipare l'analisi del vetrino.	5	D
Lo score di Nugent, applicato ai vetrini con colorazione GRAM, è il gold standard per la diagnosi di vaginosi batterica.	1a	A
I criteri di Ison-Hay rappresentano un'alternativa per la diagnosi di vaginosi batterica.	3b	C
Per il calcolo dello score di Nugent si possono utilizzare campioni autoprelevati dalle pazienti.	4	C
Nella pratica clinica la microscopia a fresco è un mezzo valido per la diagnosi di vaginosi batterica.	1b	A
Il Pap test non dovrebbe essere usato per la diagnosi di vaginite.	4	C
L'esame colturale è il <i>gold standard</i> diagnostico per la candidiasi.	1a	A
L'esame colturale può essere evitato nella candidosi acuta ma deve essere eseguito nei casi cronici/ricorrenti, in caso di fallimento del trattamento terapeutico, se si sospetta di specie non <i>albicans</i> o se l'esame microscopico è negativo ma la paziente è sintomatica.	5	D
I test di sensibilità ai farmaci sono raccomandati solo in caso di sospette resistenze (<i>Candida</i>).	5	D
I campioni per le colture micologiche dovrebbero essere trasportati utilizzando un mezzo di trasporto adeguato (es. Amies o Stuart) e dovrebbero essere messi in coltura entro le sei ore.	5	D
Sembra che non vi sia differenza tra i diversi terreni di coltura per la <i>Candida</i> (Agar Sabouraud, Nickerson o Microstix-Candida).	2b	B
Non sono raccomandati esami culturali di routine per la diagnosi di vaginite.	5	D
Non sono raccomandati esami culturali per la diagnosi di vaginite aerobica / vaginite infiammatoria dequamativa.	4	C
Si può prendere in considerazione l'esame colturale per il <i>Trichomonas</i> quando si sospetta una farmaco-resistenza.	5	D
I criteri di Amsel possono essere usati nella pratica clinica, se non si dispone dell'expertise adeguata o della disponibilità di un microscopio o di altri test.	1b	A
Per la diagnosi di vaginosi batterica si possono utilizzare test enzimatici, se non si dispone dell'expertise adeguata per eseguire l'esame microscopico.	4	C

Per la diagnosi di candidiasi, tricomoniasi e vaginosi batterica si possono utilizzare i test di amplificazione degli acidi nucleici.	1b	A
Per la diagnosi di cervicite si possono utilizzare i test di amplificazione degli acidi nucleici.	1a	A
L'NGS al momento non è raccomandata per la diagnosi di vaginite.	5	D

Bibliografia

- Landers, D. V.; Wiesenfeld, H. C.; Heine, R. P.; Krohn, M. A.; Hillier, S. L., Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190, (4), 1004-10.
- Cerca, N., Addressing the challenges with bacterial vaginosis pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2022, 1-3.
- Hillier, S. L.; Austin, M.; Macio, I.; Meyn, L. A.; Badway, D.; Beigi, R., Diagnosis and Treatment of Vaginal Discharge Syndromes in Community Practice Settings. *Clin Infect Dis* 2021, 72, (9), 1538-1543.
- Carr, P. L.; Felsenstein, D.; Friedman, R. H., Evaluation and management of vaginitis. *J Gen Intern Med* 1998, 13, (5), 335-46.
- Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4680-7.
- Lev-Sagie, A.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
- Konschuh, S.; Jayaprakash, T.; Dolatabadi, A.; Dayo, E.; Ramay, H.; Sycuro, L., O02.3 Reclassification of Atopobium vaginae as three novel Fannyhessea species: implications for understanding their role in bacterial vaginosis. *Sexually Transmitted Infections* 2021, 97, (Suppl 1), A18-A18.
- Linhares, I. M.; Summers, P. R.; Larsen, B.; Giraldo, P. C.; Witkin, S. S., Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol* 2011, 204, (2), 120.e1-5.
- Benyas, D.; Sobel, J. D., Mixed Vaginitis Due to Bacterial Vaginosis and Candidiasis. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 68-70.
- Pavletic, A. J.; Hawes, S. E.; Geske, J. A.; Bringe, K.; Polack, S. H., Experience with routine vaginal pH testing in a family practice setting. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004, 12, (2), 63-8.
- Cibley, L. J.; Cibley, L. J., Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165, (4 Pt 2), 1245-9.
- Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Figueiredo, R.; Saldanha, C.; Sousa, C., Diagnosis of bacterial vaginosis: Clinical or microscopic? A cross-sectional study. *Int J Gynaecol Obstet* 2022, 156, (3), 552-559.
- Donders, G.; Slabbaert, K.; Vancalsteren, K.; Pelckmans, S.; Bellen, G., Can vaginal pH be measured from the wet mount slide? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009, 146, (1), 100-3.
- Bakir, S.; Elas, D.; Stockdale, C. K.; Zimmerman, M. B.; Hardy-Fairbanks, A., Accuracy of Vaginal pH Testing Before and After Addition of Sterile Saline. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 181-185.
- Donders, G. G.; Caeyers, T.; Tydhof, P.; Riphagen, I.; van den Bosch, T.; Bellen, G., Comparison of two types of dipsticks to measure vaginal pH in clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007, 134, (2), 220-4.
- Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Aguiar, T.; Saldanha, C.; Sousa, C., Clinical validation of a new molecular test (Seegene Allplex™ Vaginitis) for the diagnosis of vaginitis: a cross-sectional study. *Bjog* 2021, 128, (8), 1344-1352.
- Donders, G. G.; Gonzaga, A.; Marconi, C.; Donders, F.; Michiels, T.; Eggermont, N.; Bellen, G.; Lule, J.; Byamughisa, J., Increased vaginal pH in Ugandan women: what does it indicate? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (8), 1297-303.
- Donders, G. G.; Andabati, G.; Donders, F.; Michiels, T.; Eggermont, N.; Bellen, G.; Lulé, J., Acceptance of self-testing for increased vaginal pH in different subsets of Ugandan women. *Int J STD AIDS* 2012, 23, (1), 30-5.
- Huppert, J. S.; Hesse, E. A.; Bernard, M. C.; Bates, J. R.; Gaydos, C. A.; Kahn, J. A., Accuracy and trust of self-testing for bacterial vaginosis. *J Adolesc Health* 2012, 51, (4), 400-5.
- Roy, S.; Cailouette, J. C.; Faden, J. S.; Roy, T.; Ramos, D. E., Improving appropriate use of antifungal medications: the role of an over-the-counter vaginal pH self-test device. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003, 11, (4), 209-16.
- Lin, Y. P.; Chen, W. C.; Cheng, C. M.; Shen, C. J., Vaginal pH Value for Clinical Diagnosis and Treatment of Common Vaginitis. *Diagnostics (Basel)* 2021, 11, (11).
- Shen, C. J.; Yang, C. Y.; Chen, H. Y.; Chen, W. C.; Chang, T. C.; Cheng, C. M., Clinical Evaluation of a Self-Testing Kit for Vaginal Infection Diagnosis. *J Healthc Eng* 2021, 2021, 4948954.

23. West, B.; Morison, L.; Schim van der Loeff, M.; Gooding, E.; Awasana, A. A.; Demba, E.; Mayaud, P., Evaluation of a new rapid diagnostic kit (FemExam) for bacterial vaginosis in patients with vaginal discharge syndrome in The Gambia. *Sex Transm Dis* 2003, 30, (6), 483-9.
24. Charonis, G.; Larsson, P. G., Use of pH/whiff test or QuickVue Advanced pH and Amines test for the diagnosis of bacterial vaginosis and prevention of postabortion pelvic inflammatory disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006, 85, (7), 837-43.
25. Gjerdingen, D.; Fontaine, P.; Bixby, M.; Santilli, J.; Welsh, J., The impact of regular vaginal pH screening on the diagnosis of bacterial vaginosis in pregnancy. *J Fam Pract* 2000, 49, (1), 39-43.
26. Hosny, A.; El-Khayat, W.; Kashef, M. T.; Fakhry, M. N., Association between preterm labor and genitourinary tract infections caused by *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, Gram-negative bacilli, and coryneforms. *J Chin Med Assoc* 2017, 80, (9), 575-581.
27. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Chery, F.; Stockdale, C. K., The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
28. Modak, T.; Arora, P.; Agnes, C.; Ray, R.; Goswami, S.; Ghosh, P.; Das, N. K., Diagnosis of bacterial vaginosis in cases of abnormal vaginal discharge: comparison of clinical and microbiological criteria. *J Infect Dev Ctries* 2011, 5, (5), 353-60.
29. Cohrsen, A.; Anderson, M.; Merrill, A.; McKee, D., Reliability of the whiff test in clinical practice. *J Am Board Fam Pract* 2005, 18, (6), 561-2.
30. Hay, P.; Tummon, A.; Ogunfile, M.; Adebisi, A.; Adefowora, A., Evaluation of a novel diagnostic test for bacterial vaginosis: 'the electronic nose'. *Int J STD AIDS* 2003, 14, (2), 114-8.
31. Chandio, S.; Crawley, B. A.; Oppenheim, B. A.; Chadwick, P. R.; Higgins, S.; Persaud, K. C., Screening for bacterial vaginosis: a novel application of artificial nose technology. *J Clin Pathol* 1997, 50, (9), 790-1.
32. Donders, G. G.; Marconi, C.; Bellen, G.; Donders, F.; Michiels, T., Effect of short training on vaginal fluid microscopy (wet mount) learning. *J Low Genit Tract Dis* 2015, 19, (2), 165-9.
33. Donders, G. G.; Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Hallén, A.; van der Meijden, W.; Wölner-Hanssen, P., Variability in diagnosis of clue cells, lactobacillary grading and white blood cells in vaginal wet smears with conventional bright light and phase contrast microscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009, 145, (1), 109-12.
34. Santiago, G. L.; Cools, P.; Verstraelen, H.; Trog, M.; Missine, G.; El Aila, N.; Verhelst, R.; Tency, I.; Claeys, G.; Temmerman, M.; Vaneechoutte, M., Longitudinal study of the dynamics of vaginal microflora during two consecutive menstrual cycles. *PLoS One* 2011, 6, (11), e28180.
35. Morison, L.; Ekpo, G.; West, B.; Demba, E.; Mayaud, P.; Coleman, R.; Bailey, R.; Walraven, G., Bacterial vaginosis in relation to menstrual cycle, menstrual protection method, and sexual intercourse in rural Gambian women. *Sex Transm Infect* 2005, 81, (3), 242-7.
36. Azevedo, S.; Lima-Silva, J.; Vieira-Baptista, P., Impact of the Sampling Site in the Result of Wet Mount Microscopy. *J Low Genit Tract Dis* 2019, 23, (2), 176-181.
37. Frobenius, W.; Bogdan, C., Diagnostic Value of Vaginal Discharge, Wet Mount and Vaginal pH - An Update on the Basics of Gynecologic Infectiology. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015, 75, (4), 355-366.
38. Audisio, T.; Penacino, M.; Cannistraci, R.; Bertolotto, P., Detection of bacterial vaginosis, *Trichomonas vaginalis* infection, and vaginal *Candida* infection: a comparative study of methods of extracting exudates, with and without a speculum, during pregnancy. *J Low Genit Tract Dis* 2005, 9, (4), 213-5.
39. Hemalatha, R.; Ramalaxmi, B. A.; Swetha, E.; Balakrishna, N.; Mastromarino, P., Evaluation of vaginal pH for detection of bacterial vaginosis. *Indian J Med Res* 2013, 138, (3), 354-9.
40. Kissinger, P. J.; Dumestre, J.; Clark, R. A.; Wenthold, L.; Mohammed, H.; Hagensee, M. E.; Martin, D. H., Vaginal swabs versus lavage for detection of *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis among HIV-positive women. *Sex Transm Dis* 2005, 32, (4), 227-30.
41. Coleman, J. S.; Gaydos, C. A., Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (9).
42. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
43. Donders, G. G.; Vereecken, A.; Dekeersmaecker, A.; Van Bulck, B.; Spitz, B., Wet mount microscopy reflects functional vaginal lactobacillary flora better than Gram stain. *J Clin Pathol* 2000, 53, (4), 308-13.
44. Camus, C.; Penaranda, G.; Khiri, H.; Camiade, S.; Molet, L.; Lebsir, M.; Plauzolles, A.; Chiche, L.; Blanc, B.; Quarello, E.; Halfon, P., Acceptability and efficacy of vaginal self-sampling for genital infection and bacterial vaginosis: A cross-sectional study. *PLoS One* 2021, 16, (11), e0260021.
45. Kashyap, B.; Singh, R.; Bhalla, P.; Arora, R.; Aggarwal, A., Reliability of self-collected versus provider-collected vaginal swabs for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Int J STD AIDS* 2008, 19, (8), 510-3.

46. Ison, C. A.; Hay, P. E., Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002, 78, (6), 413-5.
47. Machado, A.; Cerca, N., Multiplex Peptide Nucleic Acid Fluorescence In Situ Hybridization (PNA-FISH) for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *Methods Mol Biol* 2017, 1616, 209-219.
48. Joesoef, M. R.; Hillier, S. L.; Josodiwondo, S.; Linnan, M., Reproducibility of a scoring system for gram stain diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1991, 29, (8), 1730-1.
49. Dong, M.; Wang, C.; Li, H.; Yan, Y.; Ma, X.; Li, H.; Li, X.; Wang, H.; Zhang, Y.; Qi, W.; Meng, K.; Tian, W.; Wang, Y.; Fan, A.; Han, C.; Donders, G. G. G.; Xue, F., Aerobic Vaginitis Diagnosis Criteria Combining Gram Stain with Clinical Features: An Establishment and Prospective Validation Study. *Diagnostics (Basel)* 2022, 12, (1).
50. Larsson, P. G.; Carlsson, B.; Fåhraeus, L.; Jakobsson, T.; Forsum, U., Diagnosis of bacterial vaginosis: need for validation of microscopic image area used for scoring bacterial morphotypes. *Sex Transm Infect* 2004, 80, (1), 63-7.
51. Forsum, U.; Jakobsson, T.; Larsson, P. G.; Schmidt, H.; Beverly, A.; Bjørnerem, A.; Carlsson, B.; Csango, P.; Donders, G.; Hay, P.; Ison, C.; Keane, F.; McDonald, H.; Moi, H.; Platz-Christensen, J. J.; Schwabke, J., An international study of the interobserver variation between interpretations of vaginal smear criteria of bacterial vaginosis. *Apmis* 2002, 110, (11), 811-8.
52. Levi, A. W.; Harigopal, M.; Hui, P.; Schofield, K.; Chhieng, D. C., Comparison of Affirm VP18 and Papanicolaou tests in the detection of infectious vaginitis. *Am J Clin Pathol* 2011, 135, (3), 442-7.
53. Fitzhugh, V. A.; Heller, D. S., Significance of a diagnosis of microorganisms on pap smear. *J Low Genit Tract Dis* 2008, 12, (1), 40-51.
54. Sobel, J. D., Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007, 369, (9577), 1961-71.
55. Farr, A.; Effendy, I.; Tirri, B. F.; Hof, H.; Mayser, P.; Petricevic, L.; Ruhnke, M.; Schaller, M.; Schäfer, A. P. A.; Willinger, B.; Mendling, W., Vulvovaginal Candidosis (Excluding Mucocutaneous Candidosis): Guideline of the German (DGGG), Austrian (OEGGG) and Swiss (SGGG) Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/072, September 2020). *Geburthilfe Frauenheilkd* 2021, 81, (4), 398-421.
56. Liu, W.; Zhang, X.; Liu, Z.; Luo, X., Impact of pH on the antifungal susceptibility of vaginal *Candida albicans*. *Int J Gynaecol Obstet* 2011, 114, (3), 278-80.
57. Danby, C. S.; Boikov, D.; Rautemaa-Richardson, R.; Sobel, J. D., Effect of pH on in vitro susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 antifungal agents and implications for clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56, (3), 1403-6.
58. Donders, G. G.; Bellen, G.; Mendling, W., Management of recurrent vulvo-vaginal candidosis as a chronic illness. *Gynecol Obstet Invest* 2010, 70, (4), 306-21.
59. Donders, G.; Greenhouse, P.; Donders, F.; Engel, U.; Paavonen, J.; Mendling, W., Genital Tract GAS Infection ISIDOG Guidelines. *J Clin Med* 2021, 10, (9).
60. Stockdale, C. K., A Positive Culture Result for *Gardnerella* Is Not Diagnostic of Bacterial Vaginosis. *J Low Genit Tract Dis* 2016, 20, (4), 281-2.
61. Donders, G. G. G.; Bellen, G.; Grinceviciene, S.; Ruban, K.; Vieira-Baptista, P., Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol* 2017, 168, (9-10), 845-858.
62. Levi, M. H.; Torres, J.; Piña, C.; Klein, R. S., Comparison of the InPouch TV culture system and Diamond's modified medium for detection of *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol* 1997, 35, (12), 3308-10.
63. Vieira-Baptista, P.; Bornstein, J., Candidiasis, Bacterial Vaginosis, Trichomoniasis and Other Vaginal Conditions Affecting the Vulva. In *Vulvar Disease: Breaking the Myths*, Bornstein, J., Ed. *Springer International Publishing: Cham*, 2019; pp 167-205.
64. Ohlemeyer, C. L.; Hornberger, L. L.; Lynch, D. A.; Swierkosz, E. M., Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in adolescent females: InPouch TV culture versus wet-mount microscopy. *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine* 1998, 22, (3), 205-8.
65. Hobbs, M. M.; Sena, A. C., Modern diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 434-8.
66. Ng, L. K.; Martin, I. E., The laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae*. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005, 16, (1), 15-25.
67. Amsel, R.; Totten, P. A.; Spiegel, C. A.; Chen, K. C.; Eschenbach, D.; Holmes, K. K., Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983, 74, (1), 14-22.
68. Srinivasan, S.; Hoffman, N. G.; Morgan, M. T.; Matsen, F. A.; Fiedler, T. L.; Hall, R. W.; Ross, F. J.; McCoy, C. O.; Bumgarner, R.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One* 2012, 7, (6), e37818.
69. Van Schalkwyk, J.; Yudin, M. H., Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2015, 37, (3), 266-274.
70. Keane, F. E.; Maw, R.; Pritchard, C.; Ison, C. A., Methods employed by genitourinary medicine clinics in the United Kingdom to diagnose bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect* 2005, 81, (2), 155-7.

71. Brusselsaers, N.; Shrestha, S.; van de Wijgert, J.; Verstraelen, H., Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 221, (1), 9-18.e8.
72. Sobel, J. D.; Subramanian, C.; Foxman, B.; Fairfax, M.; Gygax, S. E., Mixed vaginitis-more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep* 2013, 15, (2), 104-8.
73. Bradshaw, C. S.; Morton, A. N.; Garland, S. M.; Horvath, L. B.; Kuzevska, I.; Fairley, C. K., Evaluation of a point-of-care test, BVBlue, and clinical and laboratory criteria for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2005, 43, (3), 1304-8.
74. Sumeksri, P.; Kopraserd, C.; Panichkul, S., BVBLUE test for diagnosis of bacterial vaginosis in pregnant women attending antenatal care at Phramongkutklao Hospital. *J Med Assoc Thai* 2005, 88 Suppl 3, S7-13.
75. Miller, L., Can Fem Exam Card Use Facilitate Bacterial Vaginosis Diagnosis on Day of Abortion to Prevent Postabortion Endometritis? *Obstetrics & Gynecology* 2001, 97, (4), 585-595.
76. Schwebke, J. R.; Taylor, S. N.; Ackerman, R.; Schlaberg, R.; Quigley, N. B.; Gaydos, C. A.; Chavoustie, S. E.; Nyirjesy, P.; Remillard, C. V.; Estes, P.; McKinney, B.; Getman, D. K.; Clark, C., Clinical Validation of the Aptima Bacterial Vaginosis and Aptima Candida/Trichomonas Vaginitis Assays: Results from a Prospective Multicenter Clinical Study. *J Clin Microbiol* 2020, 58, (2).
77. Thompson, A.; Timm, K.; Borders, N.; Montoya, L.; Culbreath, K., Diagnostic performance of two molecular assays for the detection of vaginitis in symptomatic women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020, 39, (1), 39-44.
78. Mulhem, E.; Boyanton, B. L., Jr.; Robinson-Dunn, B.; Ebert, C.; Dzebo, R., Performance of the Affirm VP-III using residual vaginal discharge collected from the speculum to characterize vaginitis in symptomatic women. *J Low Genit Tract Dis* 2014, 18, (4), 344-6.
79. Cartwright, C. P.; Lembke, B. D.; Ramachandran, K.; Body, B. A.; Nye, M. B.; Rivers, C. A.; Schwebke, J. R., Comparison of nucleic acid amplification assays with BD affirm VPIII for diagnosis of vaginitis in symptomatic women. *J Clin Microbiol* 2013, 51, (11), 3694-9.
80. Brown, H. L.; Fuller, D. D.; Jasper, L. T.; Davis, T. E.; Wright, J. D., Clinical evaluation of affirm VPIII in the detection and identification of Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis, and Candida species in vaginitis/vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004, 12, (1), 17-21.
81. Byun, S. W.; Park, Y. J.; Hur, S. Y., Affirm VPIII microbial identification test can be used to detect gardnerella vaginalis, Candida albicans and trichomonas vaginalis microbial infections in Korean women. *J Obstet Gynaecol Res* 2016, 42, (4), 422-6.
82. Sheiness, D.; Dix, K.; Watanabe, S.; Hillier, S. L., High levels of Gardnerella vaginalis detected with an oligonucleotide probe combined with elevated pH as a diagnostic indicator of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1992, 30, (3), 642-8.
83. Gazi, H.; Degerli, K.; Kurt, O.; Teke, A.; Uyar, Y.; Caglar, H.; Kurutepe, S.; Surucuoglu, S., Use of DNA hybridization test for diagnosing bacterial vaginosis in women with symptoms suggestive of infection. *Apmis* 2006, 114, (11), 784-7.
84. Andrea, S. B.; Chapin, K. C., Comparison of Aptima Trichomonas vaginalis transcription-mediated amplification assay and BD affirm VPIII for detection of T. vaginalis in symptomatic women: performance parameters and epidemiological implications. *J Clin Microbiol* 2011, 49, (3), 866-9.
85. Richter, S. S.; Otiso, J.; Goje, O. J.; Vogel, S.; Aebly, J.; Keller, G.; Van Heule, H.; Wehn, D.; Stephens, A. L.; Zanotti, S.; Johnson, T.; Leal, S. M.; Procop, G. W., Prospective Evaluation of Molecular Assays for Diagnosis of Vaginitis. *J Clin Microbiol* 2019, 58, (1).
86. Witt, A.; Petricevic, L.; Kaufmann, U.; Gregor, H.; Kiss, H., DNA hybridization test: rapid diagnostic tool for excluding bacterial vaginosis in pregnant women with symptoms suggestive of infection. *J Clin Microbiol* 2002, 40, (8), 3057-9.
87. Dessai, F.; Nyirenda, M.; Sebitloane, M.; Abbai, N., Diagnostic evaluation of the BD Affirm VPIII assay as a point-of-care test for the diagnosis of bacterial vaginosis, trichomoniasis and candidiasis. *Int J STD AIDS* 2020, 31, (4), 303-311.
88. Rivers, C. A.; Lee, J. Y.; Sharples, N.; Ledebor, N. A.; Schwebke, J. R., ESwab as an optional collection device for use with the Affirm VPIII microbial test system. *J Clin Microbiol* 2014, 52, (5), 1698-700.
89. Rompalo, A. M.; Castleberry, N.; Widdice, L.; Schulkin, J.; Gaydos, C. A., Patterns of point-of-care test use among obstetricians and gynaecologists in the US. *Sex Health* 2018, 15, (4), 318-324.
90. Brotman, R. M.; Ravel, J., Ready or not: the molecular diagnosis of bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2008, 47, (1), 44-6.
91. Schwebke, J. R.; Gaydos, C. A.; Davis, T.; Marrazzo, J.; Furgerson, D.; Taylor, S. N.; Smith, B.; Bachmann, L. H.; Ackerman, R.; Spurrell, T.; Ferris, D.; Burnham, C. A.; Reno, H.; Lebed, J.; Eisenberg, D.; Kerndt, P.; Philip, S.; Jordan, J.; Quigley, N., Clinical Evaluation of the Cepheid Xpert TV Assay for Detection of Trichomonas vaginalis with Prospectively Collected Specimens from Men and Women. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (2).
92. De Salazar, A.; Espadafor, B.; Fuentes-López, A.; Barrientos-Durán, A.; Salvador, L.; Álvarez, M.; García, F., Comparison between Aptima Assays (Hologic) and the Allplex STI Essential Assay (Seegene) for the diagnosis of Sexually transmitted infections. *PLoS One* 2019, 14, (9), e0222439.
93. Drew, R. J.; Murphy, T.; Broderick, D.; O'Gorman, J.; Eogan, M., An interpretation algorithm for molecular diagnosis of bacterial vaginosis in a maternity hospital using machine learning: proof-of-concept study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020, 96, (2), 114950.

94. Hilbert, D. W.; Smith, W. L.; Chadwick, S. G.; Toner, G.; Mordechai, E.; Adelson, M. E.; Aguin, T. J.; Sobel, J. D.; Gygax, S. E., Development and Validation of a Highly Accurate Quantitative Real-Time PCR Assay for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol* 2016, 54, (4), 1017-24.
95. Rummyantseva, T. A.; Bellen, G.; Savochkina, Y. A.; Guschin, A. E.; Donders, G. G., Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 294, (1), 109-14.
96. Muzny, C. A.; Balkus, J.; Mitchell, C.; Sobel, J. D.; Workowski, K.; Marrazzo, J.; Schwebke, J. R., Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2022, 74, (Suppl_2), S144-s151.
97. Van den Munckhof, E. H. A.; van Sitter, R. L.; Boers, K. E.; Lamont, R. F.; Te Witt, R.; le Cessie, S.; Knetsch, C. W.; van Doorn, L. J.; Quint, W. G. V.; Moliijn, A.; Leverstein-van Hall, M. A., Comparison of Amsel criteria, Nugent score, culture and two CE-IVD marked quantitative real-time PCRs with microbiota analysis for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019, 38, (5), 959-966.
98. Van Der Pol, B.; Daniel, G.; Kodsí, S.; Paradis, S.; Cooper, C. K., Molecular-based Testing for Sexually Transmitted Infections Using Samples Previously Collected for Vaginitis Diagnosis. *Clin Infect Dis* 2019, 68, (3), 375-381.
99. Ackerman, S. J.; Knight, T.; Wahl, P. M.; Cartwright, C. P., Health care utilization and costs following amplified versus non-amplified molecular probe testing for symptomatic patients with suspected vulvovaginitis: a US commercial payer population. *Clinicoecon Outcomes Res* 2019, 11, 179-189.
100. Broache, M.; Cammarata, C. L.; Stonebraker, E.; Eckert, K.; Van Der Pol, B.; Taylor, S. N., Performance of a Vaginal Panel Assay Compared With the Clinical Diagnosis of Vaginitis. *Obstet Gynecol* 2021, 138, (6), 853-859.
101. Lynch, T.; Peirano, G.; Lloyd, T.; Read, R.; Carter, J.; Chu, A.; Shaman, J. A.; Jarvis, J. P.; Diamond, E.; Ijaz, U. Z.; Church, D., Molecular Diagnosis of Vaginitis: Comparing Quantitative PCR and Microbiome Profiling Approaches to Current Microscopy Scoring. *J Clin Microbiol* 2019, 57, (9).
102. Vieira-Baptista, P.; Eleutério Jr., J., Diagnosis of vaginitis: time to improve and move on. *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2020, 32, (e203214), 1-3.
103. Sherrard, J., Evaluation of the BD MAX™ Vaginal Panel for the detection of vaginal infections in a sexual health service in the UK. *Int J STD AIDS* 2019, 30, (4), 411-414.
104. Aguirre-Quiñonero, A.; Castillo-Sedano, I. S.; Calvo-Muro, F.; Canut-Blasco, A., Accuracy of the BD MAX™ vaginal panel in the diagnosis of infectious vaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019, 38, (5), 877-882.
105. Danby, C. S.; Althouse, A. D.; Hillier, S. L.; Wiesenfeld, H. C., Nucleic Acid Amplification Testing Compared With Cultures, Gram Stain, and Microscopy in the Diagnosis of Vaginitis. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (1), 76-80.

VAGINOSI BATTERICA

3

(ordine alfabetico)

Jacob Bornstein
Catriona Bradshaw
Erica Plummer
Koray Gorkem Sacinti
Francesco de Seta
Ryan Sobel
Colleen K. Stockdale
Gary Ventolini
Hans Verstraelen
Pedro Vieira-Baptista

3.1 Introduzione

Le vie genitali femminili sono costituite da strutture tissutali responsive alla stimolazione ormonale, dove gli ormoni estrogenici apportano effetti trofici e di maturazione a carico dell'epitelio. Persino prima che si considerasse la vagina come un ecosistema con le sue comunità microbiche residenti, evidenze microscopiche e colturali avevano mostrato come la colonizzazione da lattobacilli fosse abbondante dopo la colonizzazione del neonato, declinasse fino alla pubertà, divenisse prominente nell'epoca fertile e declinasse in menopausa. Moderni metodi molecolari hanno aperto una serie di nuove possibilità per la caratterizzazione del microbiota vaginale (MBV), permettendoci non solo di stabilire quali microrganismi siano presenti, ma anche per iniziare a capire le loro proprietà funzionali.^{1,2}

L'evidenza scientifica suggerisce che un VMB con bassa diversità e prevalenza di *Lactobacillus spp.* sia protettivo ed associato con minore infiammazione. D'altra parte, un MBV con maggiore diversità e senza prevalenza di *Lactobacillus spp.*, (a volte definito "disbiotico") sia associato con rischio di infezioni (compreso il virus dell'immunodeficienza umana [HIV]) e, eventualmente, complicanze ostetriche.³⁻⁵ La disbiosi vaginale può essere fisiologica per alcune donne, o patologica, in funzione dell'interazione tra fattori metabolici e microbici.⁶

La patologia attualmente nota come vaginosi batterica (VB), che coinvolge più specie batteriche che variano da donna a donna, è stata ampiamente studiata negli ultimi sei decenni. La VB è un disturbo polimicrobiale del microbioma vaginale caratterizzato dall'assenza di lattobacilli protettivi. I taxa batterici più frequentemente rilevati includono: *Gardnerella spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Fannyhessea (Atopobium) vaginae*, *Bacteroides*, *Clostridiale*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.* e altri che sono stati descritti e possono causare disbiosi. La disbiosi può verificarsi quando determinate condizioni interrompono, modificano, riducono, bloccano, o fanno fluttuare la dominanza dei lattobacilli.⁷

La prevalenza di queste comunità batteriche, associata ad una scarsità di *Lactobacillus spp.* varia tra le donne, e studi epidemiologici le ha associate ad un aumentato rischio di problematiche: travaglio e parto prematuro (PP), rottura prematura delle membrane (PROM), chorio-amniosite, funicolite, infezioni post aborto, e malattie sessualmente trasmissibili (MST).^{4,5} I meccanismi che regolano queste associazioni devono ancora essere descritti in dettaglio, con pochi studi che stabiliscono relazioni causali. Nonostante i progressi nella nostra comprensione della VB, questa rimane una condizione enigmatica. Nonostante i sintomi associati siano relativamente semplici e facilmente affrontabili, il fatto che non tutti i sintomi si verifichino in tutte le donne con diagnosi di VB rimane problematico. Questo non è sorprendente data la complessità del microbioma vaginale, dell'immunità dell'ospite e della variabilità nelle risposte individuali a potenziali mediatori infiammatori prodotti da una serie di microrganismi.⁸

L'associazione tra MBV ad alta diversità dominato da specie diverse da *Lactobacillus spp.* o VB ed una varietà di complicanze per la salute sessuale e riproduttiva delle donne è stata consolidata. Questo suggerisce che il trattamento o la prevenzione della disbiosi vaginale/VB potrebbe migliorare la salute delle donne.

3.2 Eziologia e patofisiologia

La VB è considerata una disbiosi polimicrobica del MBV. Il MBV ottimale delle donne in età riproduttiva è in genere dominato da lactobacilli che producono acido lattico e mantengono un pH vaginale <4.7. Al contrario, la VB è caratterizzata da un aumento della presenza di batteri anaerobi, obbligati o facoltativi, una riduzione dei lactobacilli benefici e un aumento corrispondente in pH vaginale.⁹⁻¹⁴ Nonostante l'esatto agente eziologico responsabile della VB non sia noto, studi culturali e più recentemente studi molecolari, hanno identificato un gran numero di batteri associati con la VB, collettivamente denominati batteri associati alla VB (BAVB). Questi organismi includono *Gardnerella spp.*, *Prevotella spp.*, *F. vaginae*, *Mobiluncus spp.*, *Megasphaera spp.* e *Sneathia spp.*^{11,12,15-17} Da notare, alcune specifiche *Gardnerella spp.* svolgono un ruolo chiave nella patogenesi della VB, come potenziale organismo scatenante.¹⁸⁻²¹ Fino a poco tempo fa, la *Gardnerella vaginalis* era l'unica specie presente nel genere *Gardnerella*. Nel 2019 sono state proposte tredici specie *Gardnerella*;²² a tre nuove specie (*G. swidsinskii*, *G. piovii* e *G. leopoldii*) è stata data dignità tassonomica ufficiale, mentre la descrizione di *G. vaginalis* è stata ristretta e modificata. Per riflettere l'attuale tassonomia, *Gardnerella spp.* verrà utilizzata al posto di *G. vaginalis*. Inoltre, recentemente, *Atopobium vaginae* è stato riclassificato nel nuovo genere *Fannyhessea*.²³

Gardnerella spp. ha dimostrato di aderire alle cellule epiteliali vaginali e avviare la formazione di biofilm, che si pensa sia un fattore chiave nella patogenesi della VB.²⁴⁻²⁶ *Gardnerella spp.* è spesso la specie predominante nei biofilm della VB e ha dimostrato la capacità di formare un biofilm in ambienti acidi,²⁷ che supporta ulteriormente il suo ruolo di organismo centrale nell'insorgenza di VB. Tuttavia, esistono relazioni sinergiche tra *Gardnerella spp.* e altri BAVB.¹⁸ Si ipotizza che *Gardnerella spp.* agisca per abbassare il potenziale di riduzione dell'ambiente vaginale in modo da promuovere la crescita di batteri rigorosamente anaero-

bi come *Prevotella spp.* e *F. vaginae*.¹⁸⁻²⁰ La produzione di aminoacidi da parte di *Gardnerella spp.* favorisce ulteriormente la crescita di *Prevotella spp.*, che a sua volta produce ammoniaca e ciò favorisce la crescita di *Gardnerella spp.*.²⁸ Inoltre *F. Vaginae* e *Prevotella spp.* sono presenti insieme alla *Gardnerella spp.* nei biofilm della vaginosi batterica.²⁹ La produzione di fattori di virulenza (sialidasi) da parte di *Gardnerella spp.* e *Prevotella spp.* degrada la mucosa protettiva cervico-vaginale, favorendo ulteriormente la formazione di biofilm e facilitando l'attaccamento di altri BAVB,²⁹⁻³¹ e ciò Ehi contribuisce ai sintomi ed alle sequele della VB.³² L'esfoliazione delle cellule epiteliali vaginali produce le clue cells che sono caratteristiche della VB,³³ e l'aumentata carica di batteri anaerobi è associata con la produzione di amine, che contribuiscono alle perdite maleodoranti che troviamo nella VB.³⁴⁻³⁶

L'evento che innesca la disbiosi vaginale non è ancora compreso appieno. Non è noto se la VB risulti dalla acquisizione di un singolo organismo o da una comunità polimicrobiale, o se sia una conseguenza della aumentata crescita dei BAVB in risposta ad un'ospite specifico o a fattori comportamentali.³⁷ I dati epidemiologici ed i dati molecolari indicano il coinvolgimento della trasmissione sessuale sia nell'acquisizione che nella ricorrenza della VB.³⁸⁻⁴⁵ Il profilo epidemiologico della VB è simile a quello delle MST, con una meta-analisi di 43 studi che ha dimostrato quanto la VB sia associata ad un utilizzo non adeguato del preservativo, come a nuovi e numerosi partner sessuali.⁴⁶ La VB è associata con un'età precoce dell'inizio dei rapporti sessuali,^{47,48} ed è rara tra le donne senza una storia di contatto sessuale coitale o non coitale.⁴⁸ Inoltre, i fattori di rischio per la VB tra le donne con partner femmina includono un partner sessuale con una pregressa VB, sintomi da VB o VB confermate a livello microbiologico.^{39,45} Ehi la VB è stata anche associata ad altre pratiche tra cui il fumo⁴⁹⁻⁵² e il douching intravaginale.⁵³⁻⁵⁶

3.3

Prevalenza ed epidemiologia

Prevalenza stimata globale e regionale di vaginosi batterica

La prevalenza di VB varia lungo i paesi e tra i diversi gruppi di popolazioni, ed è influenzata da differenze nella metodologia diagnostica. In una recente review sistematica e meta-analisi (122 pubblicazioni, fino al 2017), la prevalenza globale di VB tra le donne in età fertile nella popolazione generale era elevata, con un range tra il 23% ed il 29%, con evidenti disparità etniche.⁵⁷ Stime raggruppate per regione geografica includevano: Europa ed Asia centrale, 23%; Asia dell'est e pacifico, 24%; America Latina e Caraibi, 24%; Medio Oriente e Nordafrica, 25%; Africa subsahariana, 25%; Nord America, 27%; Sud Asia, 29%.⁵⁷ All'interno della Africa subsahariana la prevalenza della VB era inferiore nell'Africa centrale ed occidentale (20.6%; 95% intervallo di confidenza[IC], 6.1–40.6%) piuttosto che nell'Africa meridionale ed orientale (33.3%; 95% IC 17.4–51.5%), nonostante questo non fosse statisticamente significativo. La review ha rilevato la variazione della prevalenza della VB con l'etnia, all'interno di specifiche regioni geografiche. Per esempio, all'interno del nord America la prevalenza generale di VB era del 27% (95% IC 24–31%), le stime di prevalenza erano maggiori nelle donne africane ed ispaniche (rispettivamente il 33% e il 31%) rispetto alle donne bianche ed asiatiche (23% ed 11%).⁵⁷ Tale, vi era una prevalenza di TB quasi due volte maggiore tra la

maggioranza della popolazione nera rispetto alla maggioranza della popolazione non nera in questa meta-analisi (46.5%; 95% IC 37.5–55.6% vs. 21.3%; 95% IC 16.7–26.3%; $p < 0.001$).⁵⁷

Una meta-analisi tra le donne che partecipano agli studi di prevenzione dell'hiv tra tre regioni e gruppi di popolazione nell'africa subsahariana (comunità del Sudafrica, comunità dell'africa meridionale/orientale e popolazione ad elevato rischio dell'africa orientale), ha riportato stime di prevalenza della VB di oltre il 30%.⁵⁸ La stima della prevalenza della VB nella comunità del Sudafrica tra i 15 ed i 24 anni era del 42.1% (95% IC 35.6–49.0%), nella popolazione clinica e della comunità Africa meridionale ed orientale era del 35.2% (95% IC 27.7–43.6%), e nella popolazione ad elevato rischio dell'africa orientale la prevalenza della VB era il 49.5% (95% IC 42.2–56.8%). La prevalenza era simile tra le donne tra i 25 e i 49 anni con elevata eterogeneità tra gli studi.⁵⁸

Prevalenza della vaginosi batterica tra le donne gravide

Sono state svolte tre grandi meta analisi che hanno esaminato la prevalenza di VB nelle donne gravide. In una review sistematica e meta-analisi sulla prevalenza di malaria, MST e VB tra le donne gravide che sono state nelle strutture di cura prenatale nell'africa subsahariana dal 1990 al 2011 (340.904 donne), la prevalenza di VB era maggiore di qualsiasi MST.⁵⁹ La stima della prevalenza di VB in Africa orientale e meridionale era del 50.8% (43.3–58.4%; $n=4280$) e nell'africa occidentale e centrale era del 37.6% (18.0–57.2%; $n=1208$).⁵⁹ Una più recente meta-analisi sulla prevalenza di VB durante la gravidanza nell'africa subsahariana, che ha incluso pubblicazioni uscite tra il 2015 e il 2020, (48 studi, $n=5042$ donne), ha mostrato una prevalenza stimata di VB del 36.6% (7.1–46.6%).⁶⁰ La prevalenza stimata di VB va dal 28.5% (24.5–32.8%, $n=1030$) nell'africa orientale al 52.4% (33.5–70.9%, $n=2305$) nell'africa meridionale.⁶⁰ Un'analisi del sottogruppo di donne gravide nella grande meta-analisi globale di Peebles *et al.* ha anche racchiuso dati al di fuori dell'africa con una prevalenza stimata di VB tra le donne gravide che va dal 11.7% nell'Asia meridionale (95% IC 9.0–14.7%) al 33.2% in America Latina e Caraibi (95% IC 14.8–54.7%). All'interno degli Stati Uniti è stata confermata la disparità etnica osservata nelle donne non gravide. La prevalenza di VB era massima tra le donne gravide nere (49.0%; 95% IC 40.2–57.8%) o ispaniche (42.7%; 95% IC 36.4–49.1%) e minima tra le donne gravide asiatiche (20.3%; 95% IC 5.4–41.2%) e bianche (19.9%; 95% IC 8.0–35.5%).⁶¹ In generale, ci sono poche stime sulla prevalenza di VB per le donne gravide in Medio Oriente ma una review sistematica e meta-analisi sulla prevalenza di VB in Iran, che includeva studi fino al 2017, ha riportato una prevalenza di VB in donne gravide del 16.5% (95% IC 12.5–21.6%), rispetto al 28% (95% IC 15.1–45.9%) delle donne non gravide.⁶²

Prevalenza di vaginosi batterica tra le altre popolazioni/sottogruppi di donne

Le stime di prevalenza di VB sono generalmente maggiori nelle donne con partner femmina. In una review sistematica sulla prevalenza di VB tra le donne omosessuali, la VB era l'infezione genitale più riportata e la sua prevalenza spaziava dal 25.7% al 42.8%.⁶³

Peebles *et al.* ha svolto un'analisi del sottogruppo nella sua meta analisi globale e ha trova-

to una prevalenza di VB maggiore di circa il 20% (33.5%; 95% IC 30.5-40.7%) nelle donne con partner femmina rispetto alle donne della popolazione generale ($p=0.007$).⁶¹ Peebles *et al.* ha anche svolto un'analisi di sottogruppo studiando la prevalenza di VB tra le donne con hiv (due studi dal sudest asiatico e quattro dall'afrika subsahariana). Rispetto alle donne della popolazione generale la prevalenza di VB era anch'essa maggiore tra le donne con hiv (35.6%;95% IC 25.7-46.2% vs. 25.6; 95% IC 22.6-28.7%; $p=0.054$).⁶¹

Una recente review sistematica e meta-analisi delle donne che hanno svolto fertilizzazione *in vitro* (IVF) ha trovato una prevalenza di disbiosi vaginale (VB mediante microscopio o disbiosi mediante metodi molecolari tra cui qPCR, 16S rRNA gene sequencing e interspace profiling) del 18% (95% IC 17-19%) (644/3543) con notevole eterogeneità tra gli studi (prevalenza tra il 4% e il 44%).⁶⁴ Da notare, non vi era differenza significativa nella prevalenza di VB tra il microscopio ed i metodi molecolari (0.87; 95% IC 0.74-1.02). Studi basati sull'utilizzo del microscopio ($n=13$) hanno trovato una prevalenza generale del 17% (517/3091), e studi con utilizzo di metodi molecolari hanno trovato una prevalenza 19% (171/889).⁶⁴

Attualmente i metodi diagnostici per la VB sono influenzati dallo status menopausale; una meta-analisi di tutti gli studi pubblicati fino al 2020 sulla prevalenza di VB nelle donne in menopausa, ha dimostrato che la prevalenza di VB va dal 2% al 57.1%, con una stima del 16.93% (95% IC 8.5- 27.4%). Vi era significativa eterogeneità tra gli studi e una qualità variabile.⁶⁵

3.4

Fattori di rischio

La tabella 3.1 elenca i fattori di rischio comuni per la VB. La VB è più comune tra le donne afroamericane.⁶⁶ È associata all'attività sessuale, sia con partner maschili che femminili. Fethers *et al.* ha identificato una associazione tra i contatti sessuali con nuovi e multipli partner maschili e femminili Ed il rischio aumentato di VB in una review sistematica e meta-analisi.⁴⁶ Ulteriori studi hanno notato che la VB è estremamente prevalente (dal 25% al 50%) nelle donne che hanno rapporti sessuali con le donne, ed è associata al fatto di avere un partner femminile con VB sintomatica, uso condiviso di sextoys ed un aumentato numero di partner sessuali femminili.^{39,45,67-70}

La presenza di MST sembra associarsi alla aumentata prevalenza di VB e la presenza di stessa di VB potrebbe anche essere un fattore di rischio per HIV ed altre MST.⁷¹⁻⁷⁸

Altri fattori di rischio includono un utilizzo inconsistente del preservativo, il fumo di sigarette, il douching e l'obesità.^{50,53,55,79-83} L'utilizzo di tabacco, presente o passato, è stato riportato modificare il milieu vaginale, aumentando la virulenza batterica e promuovendo un ambiente anti estrogenico con ulteriori amine vaginali.⁸⁴ Il douching vaginale è stato associato con modifiche del milieu vaginale e l'ottimale MBV, favorendo dunque un rischio aumentato di VB. Comunque la cessazione del VB non sembra promuovere il ritorno ad un MBV dominato da Lattobacilli.⁸⁸

L'utilizzo di dispositivi intrauterini al rame è stato associato con un rischio elevato di VB.⁸⁵

TABELLA 3.1 Fattori di rischio per vaginosi batterica.

HIV- human immunodeficiency virus, VB – vaginosi batterica, MST- malattie sessualmente trasmissibili

Etnia afroamericana
Attività sessuale con partner maschile e femminile
Multipli partner sessuali
Nuovo partner sessuale
Partner sessuale femminile con sintomi di VB
Utilizzo condiviso di sextoys
Device intrauterini al rame
Douching
Fumo di sigarette
Obesità
Utilizzo inconsistente del preservativo
MST attuale o passato

3.5 Complicanze

Le conseguenze principali della VB includono un rischio aumentato di parto prematuro (PP), endometrite postparto, cellulite della cupola vaginale in seguito ad isterectomia, infezione post aborto, malattia infiammatoria pelvica (PID) e MST (incluso un aumentato rischio di acquisizione e trasmissione di hiv).

Parto prematuro

Nonostante la VB sia stata associata al PP ed un aumentato rischio di perdita di gravidanza iniziale, l'identificazione precoce e il trattamento delle donne asintomatiche non è riuscito a modificare tali statistiche.

Una meta-analisi di studi del 2020 riguardo all'outcome delle gravidanze in base al microbiota vaginale nell'africa subsahariana, ha mostrato un'associazione tra VB e PP che non era sistematicamente riportata (positiva in 7 studi su 9).⁸⁶ Un'altra recente meta analisi che include 44 studi, non ha trovato alcuna differenza nell'incidenza di PP ed altri outcome simili in seguito al trattamento di donne asintomatiche con la VB nella popolazione generale ostetrica.⁸⁷ Dunque la *United States Preventative Services Task Force* non consiglia lo screening per la VB nelle donne gravide che non sono a rischio aumentato di parto prematuro, e conclude che vi sono dati insufficienti per valutare i benefici e i rischi dello screening per VB nelle donne gravide a rischio aumentato di parto prematuro.⁸⁸

Endometrite febbre/postparto

Come nel PP, la VB è stata associata con complicanze avverse post parto, tra cui endometrite e febbre postparto. Una review sistematica Cochrane ha trovato che la profilassi antibiotica somministrata durante il secondo o terzo trimestre riduca il rischio di endometrite postparto, quando somministrata di routine a tutte le donne gravide.⁸⁹ Comunque gli autori hanno notato un bias sostanziale a causa del numero ridotto di studi disponibili per l'analisi e l'elevato rate di perdita di *follow up*, ed hanno quindi concluso che non vi era evidenza sufficiente a supportare l'utilizzo routinario di antibiotici durante la gravidanza per prevenire effetti avversi infettivi.

Cellulite della cupola vaginale in seguito ad isterectomia

La contaminazione batterica vaginale è la causa principale di morbidità febbrile, tra cui cellulite nella cupola vaginale ed ascesso pelvico in seguito ad isterectomia totale.⁹⁰ L'attuale standard di terapia include disinfezione della vagina con hexachlorophene or povidone-iodio, oltre che alla preparazione chirurgica *standard* ed alla profilassi antibiotica.⁹⁰ Nonostante tali misure, le infezioni legate a contaminazione vaginale persistono e rimane dunque la necessità di migliorare la sterilizzazione vaginale per isterectomia.

Infezione post aborto

I fattori di rischio per infezione post aborto includono una storia di infezioni del basso tratto genitale, la VB, ed un'età inferiore a 20 anni.⁹¹ Come con l'isterectomia, la contaminazione vaginale batterica è la causa principale di morbidità febbrile in seguito a procedure operative vaginali, nonostante gli attuali standard di terapia per ridurre la carica batterica (tra cui profilassi antibiotica e preparazione standard alla procedura).

Malattia infiammatoria pelvica

La PID possiede un'eziologia multimicrobiale. La VB (con Nugent score) è stata associata con infezioni cliniche e subcliniche di PID.^{92,93}

Altre infezioni sessualmente trasmissibili

La VB è associata ad un rischio aumentato di acquisizione di HIV ed altre MST.^{76-78,94} Alterazioni nel microambiente vaginale, mediante la mancanza di lattobacilli che producono perossido di idrogeno, nelle donne con VB, sono state ritenute colpevoli di aumentare il rischio per l'acquisizione di MST.^{95,96} Schwebke *et al.* ha condotto un trial randomizzato di gel metronidazolo *versus* osservazione nelle donne con VB asintomatica, e ha trovato un numero di casi significativamente inferiore di *Chlamydia* nel gruppo trattato (1.58 vs 2.29 per persone-anno).⁹⁵

3.6

Segni e sintomi

La VB rimane confinata in uno stato asintomatico in almeno metà dei casi, nonostante sia ancora una delle cause principali di sintomi vulvovaginali in tutto il mondo.⁹⁷ A differenza delle infezioni vaginali causate da un patogeno singolo, la VB è infatti ritenuta essere un set di segni e sintomi clinici che possono essere provocati da una pleora di specie e comunità batteriche, con diverse specie batteriche che mostrano differente associazione con i segni e sintomi alla presentazione, spiegando dunque la considerevole variabilità della presentazione.^{8,16} I sintomi chiave nella VB, se presenti, non sembrano risultare principalmente dalle infiammazioni, ma piuttosto da strategie batteriche sviluppate dal microbiota della VB per colonizzare la nicchia vaginale. Si pensa che le perdite vaginali siano dovute, almeno in parte, allo spezzettamento della struttura proteica o del rivestimento di zuccheri del muco cervicale da parte del mucinasi batteriche.⁹⁸ Le pazienti sintomatiche con VB, potrebbero lamentare abbondanti perdite vaginali sottili, dal biancastro al grigiastro, talvolta descritte come schiumose.⁹⁹ (Figura 3.1)

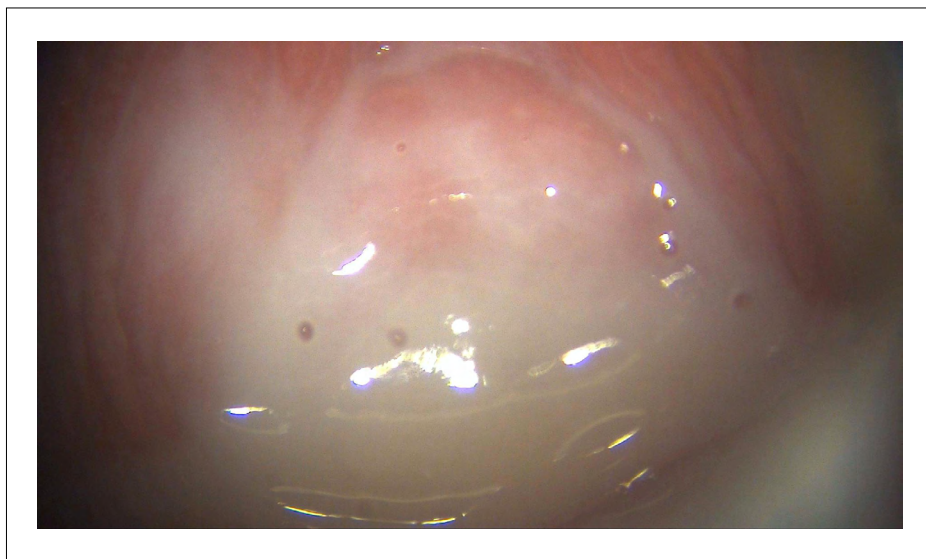


Figura 3.1 Prelievo di secrezione vaginale in caso di vaginosi batterica

La produzione di poliamine biogeniche da parte di alcune specie batteriche associate a VB, si associa a perdite vaginali con “odore di pesce”, che è uno dei sintomi relativamente specifici della VB.^{100,101} Le pazienti sintomatiche potrebbero descrivere un odore ancora più intenso in seguito a rapporto sessuale ed alcune percepire l'odore in maniera ancora più notevole durante ed in seguito alle loro mestruazioni. La mancanza di odore percepito dalle pazienti con sintomi vulvovaginali rende la diagnosi di VB piuttosto improbabile.¹⁰¹ In maniera analoga, sintomi differenti da perdite vaginali con odore di pesce, quali prurito, dispareunia e

disuria, non sono tipicamente previste nella VB, nonostante tali sintomi possono presentarsi con vaginiti miste, ad esempio candidiasi vulvovaginale o VB complesse.¹⁰² Per il personale medico che se ne occupa, non vi sono generalmente segni apprezzabili o conclamati di malattia nelle pazienti con VB, nonostante le tipiche perdite ed odore possano essere presenti come segni all'esame clinico.

3.7

Diagnosi

Nonostante l'anamnesi della paziente e sintomi quali "odore di pesce" o in particolare perdite vaginali con "odore di pesce", possano essere altamente suggestivi di TB, la diagnosi definitiva si baserà sulla conferma microbiologica, oltre che sulla presentazione clinica. Per tale scopo sono disponibili diversi *point-of-care tests* (POCT) e test di laboratorio.

Diagnosi clinica

Nella pratica clinica, i criteri diagnostici descritti origine da Amsel *et al.* hanno fornito un'utile strumento diagnostico. La diagnosi clinica di VB, secondo i criteri di Amsel, viene posta se tre dei quattro segni seguenti sono presenti: (1) perdite vaginali appiccicose ed omogenee di colore grigiastro-biancastro; (2) un valore di pH vaginale superiore a 4.5; (3) la presenza delle cosiddette *clue cells* (cellule epiteliali vaginali con un rivestimento di VBAB così pesante da oscurare i bordi periferici) su vetrino salino (figura 3.2); e (4) fun odore di pesce o di amine in seguito all'aggiunta di una soluzione del 10% di idrossido di potassio (sniff o whiff test positivo).³³

Nonostante vengano ampiamente utilizzati, i criteri di Amsel sono stati criticati, in particolare a causa dell'aspetto delle perdite e, in qualche misura, per l'odore, la tendenza ad essere soggettivi, difficili da standardizzare e dunque proni alla misdiagnosi. E' stato suggerito di semplificare l'approccio di Amsel ad una combinazione modificata di solamente due criteri, senza una perdita significativa di sensibilità e specificità in generale.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Un pH vaginale elevato (>4.5) è ritenuto il più sensibile di tutti i criteri di Amsel. È importante sapere che molti altri fattori possono alterare il pH vaginale e/o interferire con lo studio del pH vaginale, tipicamente mestruazioni/sangue (persino quando non evidenti all'esame clinico) ma anche seme maschile o altri prodotti inseriti (lubrificanti, creme, ovuli, eccetera). Tali modifiche generalmente provocano

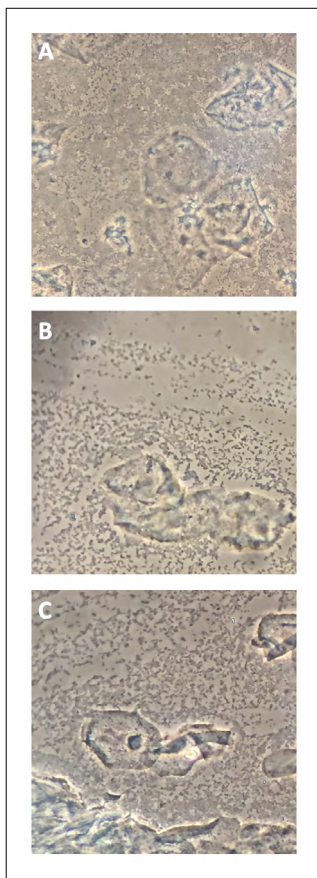


Figura 3.2 Esame microscópico a fresco (400x, contrasto de fase).

A-C- Vaginosi batterica: assenza di lattobacilli, microbiota granulare e presenza di *clue cells* (osservata in A)

un aumento del pH e dunque alterano la specificità piuttosto che la sensibilità diagnostica. Anche il posizionare lo strip del pH vicino all'orifizio esterno della cervice e vicino al flusso del muco cervicale può alterare la diagnosi. La presenza di *clue cells* è considerata il fattore predittivo singolo più specifico di VB.⁹⁷ Il criterio delle *clue cell* è spesso considerato come la presenza di più del 20% di *clue cells* tra le cellule epiteliali su esame microscopico, nonostante il *cut-off* del 20% non fosse stato menzionato in origine da parte di Amsel *et al.*, ma aggiunto in seguito per aumentare la specificità e la accuratezza in generale.^{33,104,106}

L'approccio di Amsel fatto anche criticato per la sua bassa sensibilità rispetto alla diagnosi molecolare o mediante la colorazione di gram per la VB. Tra gli studi comparativi sono stati riportati differenti sensibilità e specificità, con sensibilità basse fino al 37% in uno studio ed elevate fino al 98.2% per la sola presenza di *clue cells* su vetrino.^{103,107} Chiaramente la performance dei criteri di Amsel, modificati o meno, è fortemente dipendente dall'esperienza, tempo ed equipaggiamento del medico.

Inoltre si dovrebbe sapere che i criteri di Amsel non sono stati sviluppati come screening, ma piuttosto come aiuto diagnostico in caso di sintomi vulvovaginali suggestivi per VB. In generale, in assenza di POCT molecolari o biochimici, i criteri clinici di Amsel Rimandano la migliore opzione per il test ambulatoriale di VB. La diagnosi clinica di VB può essere ottenuta in maniera veloce e ad un costo estremamente basso, ma ciò richiede la presenza di un microscopio ed adeguate competenze. In presenza di queste ultime, la diagnosi può essere ottenuta utilizzando la microscopia su vetrino, con sensibilità e specificità tra l'82%-100% e il 93%-97%, rispettivamente.¹⁰⁸

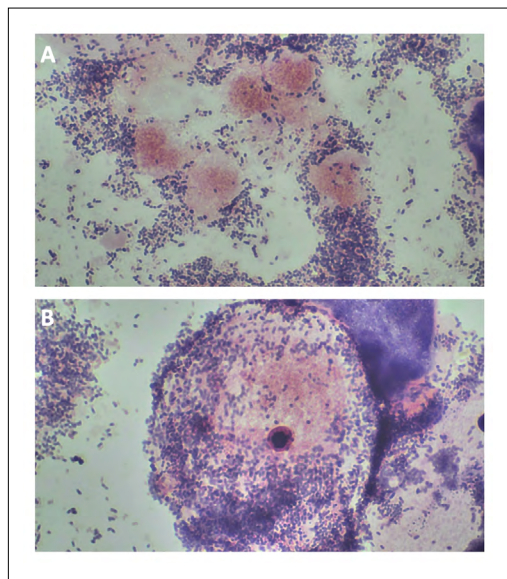


Figura 3.3 Colorazione di Gram (1000x, obiettivo ad immersione).

A e B– Vaginosi batterica (si osserva 1 *clue cell* in B)

Diagnosi con colorazione di Gram

La diagnosi con colorazione di gram è il cardine del diagnosi della VB, specialmente in ambiti di ricerca, ed è ampiamente accettato come il *Gold standard*. (Figura 3.3)

Questo approccio possiede diversi vantaggi, tra cui una elevata frequenza di risultati interpretabili, una registrazione permanente ed un basso costo. I campioni vaginali colorati con Gram possono anche essere studiati più volte o in maniera indipendente da più medici, aumentando dunque l'affidabilità diagnostica.⁹⁷ La diagnosi di VB con colorazione di Gram richiede comunque un laboratorio adeguato e considerevole competenza, esperienza e tempo. Il

metodo basato sulla colorazione di Gram più utilizzato è il sistema a punteggio di Nugent *et al.*¹⁴ In breve, il sistema a punteggio di Gram prende in considerazione 3 morfotipi cellulari batterici- *Lactobacillus spp* (grandi bastoncini Gram-positivi), *Gardnerella spp.* e *Bacteroides spp.* (piccoli bastoncini Gram-positivi o Gram-negativi), e i bastoncini curvi Gram-variabili (Ad esempio *Mobiluncus spp*).

Nonostante la catalogazione tassonomica dei morfotipi sia stata riformulata, l'approccio rimane generalmente valido.¹⁰⁹ In particolare, Srinivasan *et al.* ha evidenziato come il "morfotipo *Bacteroides*" fosse rappresentato perlopiù da *Prevotella spp.* e *Porphyromonas spp.*, mentre i morfotipi *Mobiluncus spp.* fossero più probabilmente BVAB1 (*Candidatus Lachnocurva vaginæ*).^{109,110} Il Nugent score è rappresentato dal punteggio totale, da 0 a 4+, basato sull'abbondanza per campo di immersione ad olio di ciascuno dei morfotipi precedentemente descritti. (Vedi sezione 2.5 e tabella 2.2).

La diagnosi di VB viene formulata con un punteggio di 7 o superiore. Un punteggio di 4-6 corrisponde ad un microbiota vaginale intermedio, ed un punteggio di 0-3 rappresenta un microbiota senza VB. Hay and Ison hanno prodotto un sistema di punteggio simile, simile, maggiormente semplificato, noto come i criteri di Ison-Hay. Con questo metodo i vetrini vengono descritti in maniera qualitativa come normali (grado I), intermedi (grado II), o rappresentativi di VB (grado III). Esistono due ulteriori gradi a completamento, ad esempio voi grado 0 per le cellule epiteliali senza batteri, e grado IV per i cocci Gram-positivo. I criteri di Ison-Hay performano ugualmente bene non sono meno utilizzati del sistema di Nugent.¹¹¹

In generale il sistema di punteggio di Nugent per i vetrini vaginali con la colorazione di Gram, mostra un elevato grado di accuratezza ed elevata affidabilità, sia per lo stesso operatore che tra diversi operatori. Ciò non implica comunque che il sistema di punteggio di Nugent sia privo di problematiche. Per prima cosa, la mancanza di condizioni analitiche e pre-analitiche standardizzate. Forsum *et al.* ha descritto una serie di eventi che possono alterare l'interpretazione della colorazione di Gram: diversi device di campionamento e procedura, differenti maniere di diffondere lo specimen vaginale sul vetrino, omogeneità variabile del campione e spessore del vetrino, diversi metodi e tempi di fissazione e differenze nell'area del campo di immersione olio a magnificazione x 1000.¹¹²⁻¹¹⁴ Inoltre, non sono stati proposti criteri definitivi per distinguere tra i tre morfotipi basici che fanno parte del sistema di punteggio di Nugent.¹¹⁴ Perdi più il significato di un punteggio intermedio di Nugent (dal 4 al 6) o di un grado II di Ison-Hay, rimane indeterminato, nonostante studi suggeriscano che circa un terzo/metà delle donne all'interno di questa categoria, soffrano in realtà di VB.^{21, 115}

Colturali

Gli esami colturali di *Gardnerella spp.* non hanno alcun ruolo nella diagnosi di VB. La maggior parte dei laboratori descriverà al medico che ha effettuato il tampone vaginale i risultati della analisi con colorazione di Gram ed i risultati colturali su terreni generali e più specifici. Un culturale positivo per *Gardnerella spp.* da solo non fornisce alcuna informazione sullo stato comunitario del microbiota vaginale, dato che *Gardnerella spp.* è normalmente parte di quest'ultimo, anche in donne che non hanno VB o microbiota intermedio.

Point-of-care test (non molecolari)

Poiché gli approcci diagnostici più comunemente usati, il metodo di Amsel e di Nugent, richiedono tempo, abilità, attrezzature ed esperienza, un chiaro bisogno di POCT rapidi è percepito da molti operatori sanitari. Molti di questi test sono stati sviluppati e commercializzati, principalmente negli Stati Uniti, anche se nessuno viene ampiamente utilizzato. I POCT idealmente consentirebbero anche la diagnosi di tamponi vaginali auto-raccolti o persino l'auto-diagnosi. I POCT in commercio in genere si basano sulla rilevazione dei metaboliti, in particolare le poliammine biogeniche, come la trimetilammina, o gli acidi grassi a catena corta (SCFA), sia sulla rilevazione degli enzimi prolina aminopeptidasi e sialidasi prodotta da diversi batteri nelle donne con VB.^{21,97} Tra i POCT più studiati in questo ambito vi sono l'OSOM BV Blue test (Genzyme Diagnostics, Cambridge, MA, USA) e il FemExam card (Cooper Surgical, Shelton, CT, USA).

L'OSOM BV Blue assay è un test cromogenico dello stick, basato sulla misurazione dei livelli di sialidasi nel liquido vaginale. Il test è particolarmente veloce, con risultati disponibili entro 10 minuti, e si comporta in modo piuttosto accurato, con sensibilità riferite dell'88-94% e specificità dal 91 al 98%, rispetto ai criteri di Nugent e Amsel, rispettivamente.^{21,97}

Il FemExam card invece, è un POCT costituito da due cartoline di plastica, una per lo studio del pH e la rilevazione delle trimetilamine, ed una seconda per la misurazione delle prolina aminopeptidasi.

Il FemExam card è ancora più veloce del test OSOM BV Blue, con risultati entro due minuti, sensibilità comparabile (91%), tuttavia con specificità significativamente inferiore (stimata 61%).^{21,97}

Diagnostica molecolare

Nel corso degli ultimi due decenni, la ricerca sul microbioma vaginale e sulla VB, ha assistito a un marcato spostamento verso le tecniche di caratterizzazione molecolare, soprattutto sul gene rRNA 16S ed in misura minore su metodi basati sull'amplificazione del gene *cpn60*, come il next-generation sequencing. Le tecniche molecolari probabilmente sostituiranno anche gli attuali sistemi diagnostici di VB in ambulatorio e in laboratorio in futuro. Gli attuali test di diagnostica molecolare possono essere sommariamente divisi in test con sonda diretta e tecniche di amplificazione dell'acido nucleico (NAAT).²¹ Il loro uso è raccomandato solo nelle donne sintomatiche.¹¹⁶

I test con sonda diretta sul campione usano le sonde del DNA che direttamente legano le sequenze batteriche, ad esempio senza un passo di amplificazione intermedia. L'esempio più noto di un test con sonda diretta per VB è il cosiddetto test Affirm VP8 (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA), che può fornire risultati in meno di un'ora. Questo test si rivolge specificamente a *Gardnerella spp.* con un rilevamento limite di 5×10^5 unità formanti colonie/ml di secreto vaginale. Il test Affirm VP8 funziona bene rispetto al rilevamento di *clue cells*, con una sensibilità del 90% e una specificità del 97%, rispettivamente, e in confronto ad una diagnosi di VB con punteggio di Nugent, con una sensibilità del 94% e una specificità dell'81%, rispettivamente. Un test simile dalla stessa azienda, il test di identificazione microbica Affirm VP8 (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) consente la diagnosi simultanea di altre cause comuni di vaginite, come *Candida spp.* e *Trichomonas vaginalis*.²¹

I test di amplificazione dell'acido nucleico (NAAT) a loro volta, comprendono una fase di amplificazione in cui una specifica sequenza di acido nucleico è esponenzialmente moltiplicato mediante enzimi, prima di essere rilevato dalle sonde del DNA. Dunque, i NAAT hanno limiti di rilevazione molto bassi e sono teoricamente capaci di rilevare sino ad un singolo organismo per campione. Diversi test di questo tipo sono stati commercializzati.²¹ Questi NAAT per la diagnosi di VB tipicamente identificheranno multiple specie legate alla VB (predittori positivi), ed una o più di *Lactobacillus spp. vaginalis*, come predittori negativi. Alcuni di questi test hanno dati che confermano l'uso dell'autocampionamento. (Tabella 3.2)

TABELLA 3.2 Test commerciali di amplificazione dell'acido nucleico (NAAT) per VB (adattate da Coleman *et al.* e Muzny *C et al.*). Non tutti i test disponibili sono elencati e non tutti i test elencati sono ampiamente disponibili.

BVAB - Batteri associati alla vaginosi batterica. ^a Rispetto a una combinazione di punteggio di Nugent e criteri di Amsel; ^b Rispetto al punteggio di Nugent; ^c Campione raccolto dal medico (dati simili per campioni auto-raccolti); ^d Rispetto al BD Max™ Vaginal Panel; ^e Comunicazione personale di Barbara Van Der Pol

	<i>Gardnerella spp.</i>	<i>F. vaginalis</i>	<i>Mobiluncus spp.</i>	<i>Megasphaera</i>	BVAB	<i>Lactobacillus</i>	Sensibilità (%) (95% CI)	Specificità (%) (95% CI)
NuSwab® (Laboratory Corporation of America Holdings, NC, USA)		x		x	x	x	96.7 ^a	92.2 ^a
BD Max™ Vaginal Panel (Becton Dickinson, MD, USA)	x	x		x	x	x	90.5 ^a (88.3-92.2)	85.8 ^a (83-88.3)
MDL BV Panel (Medical Diagnostic Laboratory, NJ, USA)	x	x		x	x	x	99 ^a	94 ^a
Allplex™ Vaginitis (Seegene, Seoul, Korea)	x	x	x			x	91.7 ^b (86.49-95.40)	86.6 ^b (83.57-89.24)
Aptima® BV (Hologic, MA, USA)	x	x				x	95.0 ^{a,c} (93.1-96.4)	89.6 ^{a,c} (87.1-91.6)
Xpert® Xpress MVP (Cepheid, CA, USA) ^e		x		x	x		93.8 ^{c,d} (91.5-95.5%)	93.8% ^{c,d} (92.0-95.3)

Diagnosi differenziale

Un pH aumentato non è specifico di VB; può anche essere trovato nei casi di trichomoniasi, atrofia vaginale e vaginite aerobica/vaginite infiammatoria desquamativa (AV/DIV).

Inoltre, i pazienti con tricomoniasi, atrofia e AV/ DIV hanno spesso sintomi e risultati di infiammazione vaginale e dispareunia. Le donne con VB di solito sono prive di questi sintomi e segni infiammatori. Inoltre, le cellule parabasali sono spesso aumentate nell' atrofia vaginale o AV/ DIV, e questo può essere facilmente rilevato in una preparazione di vetrino a fresco.

A volte, i pazienti possono presentarsi con "infezioni" miste, come ad esempio VB e *Trichomonas vaginalis* o *Candida spp.*

3.8

Trattamento

Gli obiettivi del trattamento includono l'alleviamento dei sintomi, la prevenzione delle infezioni, il controllo in seguito a chirurgia, e la riduzione delle MST. Per quanto riguarda le donne non gravide, i vantaggi stabiliti del trattamento includono la riduzione dei sintomi vulvovaginali. Attualmente, non c'è sufficiente evidenza per raccomandare il trattamento per le donne non gravide asintomatiche.⁸¹ La VB può spontaneamente regredire senza trattamento, sia nelle donne in gravidanza che in quelle non gravide.^{118,119} Lo screening e il trattamento possono, tuttavia, essere applicati in gruppi ad alto rischio per le MST, in quanto la VB ha dimostrato di aumentare il rischio di infezione da HIV, HPV, herpes simplex virus (HSV) 2, *T. vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea* e *Mycoplasma genitalium*.

I principi di trattamento per le donne non gravide

– Selezione del farmaco, dosaggio, effetti avversi ed efficacia

Il rationale della prescrizione dovrebbe basarsi sul rapporto costo-efficacia, sulla disponibilità di alternative, sugli effetti avversi e sui fattori del paziente (richiesta, precedente risposta al farmaco). Sono disponibili antibiotici orali e topici (metronidazolo, clindamicina, Tinidazolo e secnidazolo) e antisettici (dequalinium cloruro) per il trattamento della VB. (Tabella 3.3) Anche se i tassi di cura sono circa l'80% per tutti i farmaci e metodi, le recidive sono frequenti.¹²⁰ Quando il metronidazolo o la clindamicina non sono presenti, il dequalinium cloruro, il tinidazolo e il secnidazolo rappresentano valide alternative.

Trattamento orale *versus* vaginale

Sia il metronidazolo che la clindamicina sono disponibili in forme orali e vaginali. Il trattamento orale produce maggiori effetti avversi sistemici, tra cui mal di testa, nausea, dolore addominale e diarrea. I livelli vaginali raggiunti con il trattamento topico possono essere fino a 30 volte quelli ottenuti con farmaci per via orale. Questo si traduce in tassi di cura paragonabili o leggermente superiore a quelli ottenuto per via orale, con l'aggiunta di minori effetti collaterali.¹²⁰

Metronidazolo

Dosaggio: 500 mg metronidazolo per via orale due volte al giorno per sette giorni o metronidazolo vaginale 0,75% gel una volta al giorno per cinque giorni.^{116,121} Un nuovo gel monodose 1,3% metronidazolo è disponibile.¹²² Tuttavia, suggeriamo i trattamenti di più giorni perché rimane sconosciuto se il monodose di 1,3% sia efficace come i regimi di più giorni per via orale o vaginale.

Effetti avversi: un gusto metallico, nausea, neutropenia, un rapporto internazionale normalizzato (INR) nei pazienti che ricevono antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarina), neuropatia periferica e candidosi.¹²³ L'allergia al metronidazolo è rara, si presenta con un rash, orticaria e prurito. Rispetto alla clindamicina, il metronidazolo è meno frequentemente correlato a infezioni da *Clostridioides difficile*.¹²⁴

Efficacia: La maggior parte degli studi comparativi che utilizzano regimi orali a dose divisa per una settimana, hanno ottenuto tassi di cura superiore al 90% nella prima settimana e fino a 80% nella quarta settimana (in base ai criteri di Amsel).^{120,125-127}

Considerazioni particolari:

- Ci sono meno evidenze che continuare il trattamento oltre i sette giorni sia benefica.⁸¹
- Un nuovo emulgel vaginale di nanoparticelle lipidiche a base di metronidazolo ha mostrato un sostanziale beneficio terapeutico per il trattamento della VB in uno studio controllato randomizzato.¹²⁸

Clindamicina

I medici dovrebbero essere consapevoli delle possibili interazioni farmacologiche ed assicurare l'efficacia dell'antibiotico; le interazioni farmacologiche possono verificarsi quando qualsiasi forma di clindamicina viene utilizzata con farmaci che influenzano il funzionamento di CYP3A4 (claritromicina, eritromicina, rifampicina, tamoxifene, glucocorticoidi, ecc.).

Dosaggio: La posologia raccomandata è di 5 g di crema di clindamicina al 2% per via intravaginale per sette giorni. Le alternative includono clindamicina 300 mg due volte al giorno per via orale per sette giorni o clindamicina 100 mg supposte vaginali per tre giorni.^{116,129} In alcuni paesi una formulazione di fosfato clindamicina è disponibile come crema vaginale al 2%; è una formulazione a rilascio prolungato, utilizzata come dose singola.¹³⁰

Effetti avversi: i più frequenti effetti avversi segnalati la crescita eccessiva di *Candida spp.* e gli effetti collaterali gastrointestinali, la colite pseudomembranosa è stata raramente riportata.

Efficacia: Una meta-analisi degli studi randomizzati, sia comparativi che con placebo, ha rivelato l'efficacia dei regimi di clindamicina orale e vaginale.¹²⁰

Considerazioni particolari:

- La crema di clindamicina è a base di olio e ha il potenziale di indebolire preservativi e diaframmi in lattice per cinque giorni in seguito all'applicazione.

Panoramica dei trattamenti di seconda linea e alternativi

Dequalinio cloruro

Dosaggio: La posologia raccomandata è di una compressa vaginale da 10 mg al giorno per sei giorni.

Effetti avversi: La maggior parte degli effetti avversi erano reazioni locali, tra cui prurito vulvovaginale, perdite vaginali e sensazione di bruciore. Il dequalinio cloruro, a differenza degli antibiotici, è meno nocivo per i lattobacilli e non aumenta il rischio di candidosi.¹³¹

Efficacia: In un reporto il tasso di guarigione non era inferiore a quelli raggiunti con la clindamicina.¹³² Non è previsto che i batteri possano acquisire resistenza ad esso ed è efficace contro le cause di vaginite che differiscono dalla VB, rendendolo almeno parzialmente utile per le infezioni "miste". Tuttavia, la ricerca a lungo termine sulle recidive è attualmente limitata. Il dequalinio cloruro non è disponibile in tutto il mondo, compresi gli Stati Uniti.

Tinidazolo

Il tinidazolo è un nitroimidazolo di seconda generazione che può essere utilizzato al posto del metronidazolo o della clindamicina quando questi ultimi non sono accessibili o tollerati.¹³³ Possiede un'emivita estesa (da 12 a 14 ore).

Dosaggio: si consiglia di assumere 1 g per via orale una volta al giorno per cinque giorni. L'efficacia è in qualche modo maggiore, e gli effetti avversi sono leggermente inferiori, con 2 g di Tinidazole per via orale al giorno per due giorni.¹³⁴

Effetti avversi: I sintomi più spesso riportati includevano un gusto metallico, nausea e affaticamento e sono paragonabili a quelli del metronidazolo per via orale.¹³⁵

Efficacia: Simile al metronidazolo.

Secnidazolo

Il secnidazolo è un antibiotico della classe dei nitroimidazoli, con una emivita più lunga (17-19h) del metronidazolo, che viene utilizzato come sostituto del metronidazolo nel trattamento della VB.

Dosaggio: Il secnidazolo viene somministrato per via orale in una singola formulazione di granuli da 2 g, che può essere sciolto in una porzione di pudding, salsa di mele o yogurt.^{136,137}

Effetti avversi: Il trattamento con secnidazolo è associato ad un rischio aumentato di candidosi, nausea, diarrea e dolore addominale.¹³⁸

Efficacia: Sebbene il secnidazolo monodose possieda un'efficacia superiore al placebo e simile a quella del metronidazolo, non vi sono evidenze che indichino la sua superiorità al trattamento con il metronidazolo multidose.^{138,139}

Valutazioni mirate dei trattamenti sperimentali/sotto studio

Il gel triplo sulfa, la tetraciclina, l'eritromicina, l'azitromicina, l'ampicillina, l'amoxicillina, il gel vaginale al 5% di monolaurin, l'acido borico vaginale, l'acido lattico o il gel di acido acetico non sono raccomandati. Sono significativamente meno efficaci del metronidazolo o della clindamicina.^{81,140-148}

Sebbene vi sia una ricerca limitata sull'uso di lattobacilli, di estriolo e di gel di saccarosio in aggiunta agli antibiotici, non vi è evidenza adeguata per includere questi approcci nelle linee guida di trattamento.¹⁴⁹

Una recente meta-analisi di tre studi randomizzati controllati ha indicato che il nuovo gel

all'1% di Astodimer 1% è sicuro e superiore al placebo per il trattamento della VB.¹⁵⁰ Ulteriori studi dovranno confrontarlo con la terapia antibiotica.

Efficacia dei probiotici per il trattamento della vaginosi batterica

I probiotici, come supplemento ai farmaci, possono essere utili a breve termine per il trattamento delle infezioni vaginali ricorrenti nelle donne. In alcuni studi, i probiotici hanno diminuito il tasso di recidiva delle VB e la frequenza degli effetti avversi, aumentando il tasso di guarigione dalla VB rispetto agli antibiotici.¹⁵¹ Tuttavia, non vi sono adeguate evidenze per affermare che i probiotici da soli siano efficaci nel trattare i sintomi acuti della VB.^{152,153}

Nelle donne in gravidanza, le formulazioni orali di probiotici non prevengono la VB.¹⁵⁴ I probiotici vaginali, tra cui i lactobacilli, hanno il potenziale per trattare e prevenire la VB. Tuttavia, gli ovuli vaginali di probiotici non aumentano i tassi di cura né riducono la ricorrenza delle VB.¹⁵⁶

Follow-up

Se i sintomi si risolvono, il *follow-up* non è indicato in seguito ad infezioni sporadiche.

Schemi di trattamento durante la gravidanza e l'allattamento

I seguenti schemi sono tutti efficaci e non sono stati correlati a complicanze fetali o ostetriche: metronidazolo 500 mg per via orale due volte al giorno per sette giorni, metronidazolo 250 mg per via orale tre volte al giorno per sette giorni, o clindamicina 300 mg per via orale due volte al giorno per sette giorni.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

I trattamenti topici non sono inferiori ai farmaci orali nel trattare o prevenire esiti sfavorevoli di VB. La terapia topica comprende il metronidazolo 0,75% gel per via intravaginale una volta al giorno per cinque giorni o la pomata di clindamicina 2% intravaginale per sette notti.

Per le donne che allattano al seno, si consiglia principalmente metronidazolo 500 mg due volte al giorno per via orale per sette giorni o il metronidazolo 0,75% gel 5 g una volta al giorno per via intravaginale per cinque giorni. La clindamicina può avere un effetto avverso sul microbiota gastrointestinale dei neonati allattati al seno.

Nei modelli animali l'uso di dosi elevate di dequalinio cloruro non è stato rilevato nel sangue periferico. Gli studi che utilizzano altri composti di ammonio quaternario non hanno mostrato tossicità embrionale o fetale. Pertanto, si presume che il loro utilizzo sia sicuro sia durante la gravidanza che l'allattamento, sebbene i dati siano limitati.¹³²

Altre considerazioni:

- Anche se alcuni autori in passato hanno riportato preoccupazioni sulla teratogenicità per quanto riguarda l'uso di metronidazolo durante il primo trimestre, una meta-analisi ha concluso che non vi è alcuna relazione tra l'esposizione al metronidazolo durante il primo trimestre e malformazioni congenite.¹⁶⁰
- Il tasso di colonizzazione vaginale da parte dei lactobacilli era basso nelle donne in gravidanza a rischio di parto prematuro e con normale microbiota vaginale, in seguito a due mesi di integrazione orale con *L. reuteri* RC-14 e *L. rhamnosus* GR-1.¹⁶¹

Counselling-gestione delle pazienti in corso di trattamento per infertilità

La prevalenza di VB è notevolmente aumentata negli individui con infertilità tuberica, e ciò è stato correlato all'aborto spontaneo precoce. Tuttavia, i dati erano di qualità estremamente scarsa e i risultati inconcludenti suggeriscono la necessità di ulteriori studi.¹⁶²

Attualmente, non si può raccomandare lo screening della VB prima del trattamento per infertilità.^{163,164}

Screening e trattamento della vaginosi batterica asintomatica in gravidanza

Non consigliamo lo screening di routine o il trattamento delle donne in gravidanza con VB asintomatica per evitare il PP e le complicazioni associate. Nonostante la diagnosi precoce e il trattamento di donne in gravidanza asintomatiche con una storia di parto pretermine possa avere vantaggi, non ci sono prove sufficienti per sostenere questo come *standard*.^{88,89,157,165-168}

Strategie di screening preoperatorio per la vaginosi batterica

Si consiglia la terapia antibiotica prima della chirurgia transvaginale per le donne con VB confermata. Le opzioni di trattamento sono le stesse disponibili per le donne non incinte sintomatiche.¹⁶⁹⁻¹⁷⁴

Gestione dei partner sessuali

Una meta-analisi, in un periodo studiato di quattro settimane, ha dimostrato che il trattamento antibiotico dei partner sessuali maschili non aumenta il tasso di guarigione, clinica o sintomatica, né diminuisce il tasso di recidiva.¹⁷⁵ Tuttavia, lo sviluppo di un subottimale microbioma vaginale era legato ad attività sessuale, in seguito a trattamento per VB, con un partner sessuale regolare non trattato.¹⁷⁶ In un recente grande studio di controllo randomizzato, che studiava il trattamento dei partner sessuali maschili di donne con VB ricorrente, l'uso di metronidazolo orale non è riuscito a ridurre la tasso di ricorrenza.¹⁷⁷ Recentemente, Plummer *et al.* ha dimostrato che il trattamento concomitante del partner maschile delle donne con VB ricorrente, applicando localmente sulla pelle del pene metronidazolo orale e pomata di clindamicina al 2%, entrambi due volte al giorno per sette giorni, non solo era ben tollerato, ma portava anche a tassi di guarigione superiori al previsto.¹⁷⁸

Nonostante la scarsità di dati, il trattamento dei partner femminili delle donne con VB può essere preso in considerazione, in quanto vi è ampio consenso per quanto riguarda lo status della VB, anche se asintomatica.¹⁷⁹

Gestione della vaginosi batterica ricorrente e refrattaria

Si definisce VB ricorrente una diagnosi confermata di VB per tre o più volte all'interno di un anno.¹⁸⁰

Entro 12 mesi, dopo un trattamento di VB con successo, più della metà delle donne ha una recidiva. C'è una mancanza di orientamento per il trattamento ottimale delle donne con VB ricorrente.¹⁸² Raccomandiamo la prevenzione delle ricadute sintomatiche con l'applicazione

due volte a settimana per 4-6 mesi di metronidazolo gel 0,75 %, subito dopo una terapia primaria efficace. È uno dei regimi più utilizzati, con uno studio che dimostra un tasso di successo del 70% per questo regime preventivo. Tuttavia, la recidiva può ancora verificarsi quando il farmaco è interrotto e la candidosi è comune durante trattamento.¹⁸³

Nelle donne affette da HIV 1, il trattamento mensile con 2 g di metronidazolo orale e 150 mg di fluconazolo orale è risultato utile nel ridurre la recidiva di VB, e il rischio di candidosi era più basso che nel gruppo placebo.¹⁸⁴ In un altro studio, nelle donne sieronegative, con VB ricorrente, un regime terapeutico a tre fasi costituito da una induzione con metronidazolo o tinidazolo per via orale, seguita da 30 giorni consecutivi di acido borico vaginale e poi metronidazolo vaginale per due volte alla settimana, ha dimostrato un'efficacia terapeutica del 65% a 28 settimane, ma un tasso di fallimento del 50% dopo la cessazione della terapia nel follow-up a 36 settimane.¹⁸⁵ Questo regime terapeutico a tre fasi è stato ulteriormente migliorato utilizzando acido borico vaginale in combinazione con nitroimidazolo orale, seguito poi dall'applicazione due volte alla settimana di metronidazolo gel per via vaginale.¹⁸⁶

La recidiva di VB e i fallimenti terapeutici possono essere collegati alla mancata eradicazione del biofilm. L'acido borico vaginale è uno dei farmaci in grado di sradicare il biofilm; altri sono: la tobramicina, l'octenidina e la retrociclina.¹⁸⁷ Al momento della prescrizione dell'acido borico bisogna informare le pazienti della sua tossicità quando ingerito; idealmente, l'acido borico dovrebbe essere somministrato come formulazione galenica e non acquistabile senza ricetta. In uno studio, in seguito ad un trattamento efficace della VB, l'utilizzo di 250 mg di compresse vaginali di acido ascorbico per sei volte al mese riduceva la probabilità di recidiva dal 32,4% al 16,2% ($p=0,024$).¹⁸⁸ Sono tuttavia necessari ulteriori dati. E' stata proposta la rimozione meccanica del biofilm con lavaggi vaginali acidi, antisettici o disinfettanti, ma non è stata adeguatamente studiata.^{186,189}

L'utilizzo di *L. crispatus* CTV-05 (Lactin-V), dopo il trattamento con metronidazolo vaginale, ha comportato una significativa riduzione della recidiva di VB rispetto al placebo a 12 settimane, ma, benchè questo risultato sia incoraggiante, questo prodotto non è disponibile in commercio.¹⁹⁰

Il concetto di utilizzare probiotici per ripristinare la salute vaginale è intuitivo e allettante, ma non è stato confermato da adeguata evidenza. Non influisce sul tasso di guarigione, anche se può prolungare il periodo tra le recidive fino al 50%.^{191,192} Il mancato ripristino del microbiota vaginale con probiotici può essere correlato all'uso di specie insufficienti ed alla fallita colonizzazione della vagina da parte di lattobacilli esogeni. E' stato anche suggerito il consumo orale di preparazioni a base di yogurt, ma non è stato studiato adeguatamente.¹⁹³ Il contraccettivo orale combinato da solo non riduce la probabilità di recidiva di VB; l'uso dell'anello contraccettivo vaginale potrebbe promuovere un microbioma favorevole dopo un trattamento riuscito.¹⁹⁴ Altri fattori di rischio meritevoli di menzione sono la cessazione del fumo, l'uso di preservativi e la rimozione di dispositivi intrauterini.

La VB refrattaria è un problema meno comune ed è più probabilmente dovuta alla resistenza microbica agli antibiotici. È più comune nelle donne non complianti e con l'uso di terapia monodose. Attualmente, vi è una mancanza di linee guida per la gestione della VB refrattaria. Tra le possibili strategie si può annoverare: il mantenimento della compliance alla terapia, il modificare la via di assunzione del farmaco e l'utilizzo di un regime terapeutico multidose.

In caso di fallimento, sarebbe opportuno cambiare la classe del farmaco. In caso di risposta ancora inadeguata, si può provare con l'aumento della dose (di solito con formulazioni vaginali, dato che con la via orale ci possono essere problemi di tolleranza effetti collaterali) o con l'utilizzo di una terapia di combinazione che comprenda l'acido borico vaginale.¹⁸²

TABELLA 3.3 Trattamento BV: algoritmo terapeutico di prima, seconda, terza linea e trattamenti alternati nella pratica clinica

Prima linea	Metronidazolo compresse	500 mg, per via orale 2 volte al giorno per 7 gg d
	Metronidazol, gel allo 0,75%	5 g, per via intravaginale: 1 applicazione al giorno per 5 gg
	Clindamicina, crema al 2%	5 g, per via intravaginale, u1 applicazione al giorno per 5 gg
Seconda linea	Tinidazolo	1 g, per via orale una volta al giorno, per 5 giorni
	Tinidazolo	2 g, per via orale una volta al giorno per 2 giorni
	Clindamicina	300 mg orale 2 volte al giorno per 3 gg
	Clindamicina	100 mg, ovuli vaginali per 3 gg consecutivi
	Secnidazolo	Dose única da 2 g per via orale
Alternative	Dequalinio cioruro	Compresse vaginali da 10 mg, 1 al gg per 6 gg consecutivi
	Clindamicina fosfato, crema al 2%	Dose unica per via vaginale
	Metronidazolo, gel all 1,3%	Dose unica per via vaginale
VB ricorrente	Metronidazolo, gel allo 0,75%	2 volte alla settimana per 4-6 mesi
	Regime in triplice fase nitroimidazolo orale, ácido bórico vaginale e metronidazolo vaginale	Nitroimidazolo per via orale una volta al giorno per 7 gg. Ácido bórico vaginale, una volta al giorno per 3 settimane Metronidazolo gel vaginale due volte alla settimana per 16 settimane
	Metronidazolo 2 g + fluconazolo 150 mg	Una volta al mese
VB durante la gravidanza e l'allattamento	Metronidazolo compresse	500 mg, per via orale, due volte al giorno per 7 gg 250 mg, per via orale, 3 volte al giorno per 7 gg
	Clindamicina cápsule	300 mg, per via orale, due volte al giorno per 7 gg
	Metronidazolo gel allo 0,75%	5 g, per via intravaginale, una volta al giorno per 5 gg
	Clindamicina, crema al 2%	5 g, per via intravaginale una volta al giorno per 7 gg

3.9 Situazioni speciali

Infanzia

Un'ampia rassegna della letteratura non ha identificato alcuna informazione relativa alla VB nell'infanzia. Questo non è sorprendente in quanto la VB è un'alterazione del normale MBV post-menarca, che non è ancora stato stabilito nell'infanzia. Come tale, la VB non è una condizione di solito associata all'infanzia.

Donne in postmenopausa

Una ampia review della letteratura ha evidenziato una penuria di dati affidabili relativi all'incidenza di VB nelle donne in postmenopausa. Questo non è sorprendente, in quanto la VB è un disturbo del normale MBV, che spesso non è presente nelle donne in postmenopausa, in particolare in quelle che non ricevono terapia estrogenica. L'assenza di estrogeno locale a livello vaginale, soprattutto in quelle donne che non sono in menopausa da poco tempo, creerà condizioni come l'aumento del pH, la perdita di lactobacilli e la secchezza vaginale che si tradurranno in un quadro disbiotico, sia su vetrino a fresco che come punteggio di Nugent. Inoltre, i cambiamenti nel microbiota vaginale possono avvenire molti anni dopo l'insorgenza dell'amenorrea, indipendentemente dall'età di insorgenza della menopausa o dalla sua durata. Sono importanti anche cambiamenti negli stili di vita che sono noti influenzare l'incidenza di VB, quali l'attività sessuale, la frequenza del coito, il numero di partner, e l'assenza di contraccezione.

Nelle donne in postmenopausa con un microbioma normale, con o senza la supplementazione di estrogeni, la VB dovrebbe essere presente con un tasso simile a quello delle donne in premenopausa. Tuttavia, in una review sistemica e meta-analisi della VB nelle donne in postmenopausa da parte di Stewart L *et al.*, le stime della prevalenza variano dal 2,0 al 57,1% e la prevalenza complessiva stimata era del 16,93% (95% IC 8,45-27,4%; I² = 97,9%; $p < 0,01$) ma con marcata eterogeneità. Questo studio è stato basato su un totale di 328 articoli valutati per eleggibilità, dove solo 13 studi sono risultati ammissibili per l'inclusione nella review. Inoltre, solo tre studi erano focalizzati sulle donne in postmenopausa, mentre tutti gli altri studi includevano donne adulte di tutte le età, e nessuno degli studi riportava alcun calcolo sulla dimensione del campione. Inoltre, era stato identificato un solo studio basato sulla popolazione, e vi era marcata eterogeneità. Tutte queste limitazioni rafforzano la scarsità di dati affidabili sulla prevalenza della VB nella popolazione in postmenopausa.⁶⁵

Infine, dobbiamo considerare anche gli strumenti utilizzati per diagnosticare la VB. Il punteggio di Nugent e i criteri di Amsel sono stati sviluppati per diagnosticare la VB nelle donne in status premenopausale, e non è stato studiato se questi test siano affidabili o meno per la diagnosi di VB nelle donne in postmenopausa. Per questo motivo, è incerto se gli studi che utilizzano questi test per diagnosticare la VB forniscano dati accurati nella popolazione in postmenopausa. Non sono stati condotti studi molecolari che possano valutare la quantità e la tipologia degli agenti patogeni sospetti nelle donne in postmenopausa.¹⁹⁵

Immunosoppressione

L'immunosoppressione è un termine utilizzato in maniera ampia che è non specifico e frequentemente non quantificato; dunque, è impegnativo standardizzare i criteri di studio per valutare il suo impatto sulle condizioni di malattia. Oltre alla complessa relazione tra VB e HIV, ci sono dati limitati riguardo alla VB nella popolazione immunosoppressa, tuttavia, la VB non è un problema comune nei pazienti immunocompromessi in generale. Un piccolo studio di Demirbilek M *et al.*, utilizzando il punteggio di Nugent, ha diagnosticato il 42% di VB nei destinatari del trapianto di rene rispetto al 9% delle donne sane.¹⁹⁶ Murphy *et al.* ha

esaminato il rapporto tra immunità dell'ospite, ambiente ed il rischio di VB; ed ha concluso che gli individui con variazioni genetiche che abbassano la loro risposta immunitaria innata a livello delle mucose sono a più alto rischio di sviluppare VB.⁸⁴ È noto da tempo che le donne infette da HIV e in cui la malattia non è ben controllata, abbiano un rischio aumentato di VB a causa delle alterazioni nell'immunità delle mucose.⁷² In una review sui rapporti del microbioma vaginale rispetto ai vari disturbi urogenitali, de Seta *et al.* ha notato come molteplici studi trasversali abbiano dimostrato che l'HIV si correli spesso con la presenza di VB, indipendentemente dalle variabili comportamentali. È stato proposto che i lattobacilli che producono perossido di idrogeno siano protettivi rispetto all'acquisizione di HIV, a causa del ridotto reclutamento di cellule CD4+ sulla mucosa vaginale. Inoltre, è stato osservato un aumento della replicazione dell'HIV-1 in un MBV disbiotico, a causa della presenza del fattore inducente l'HIV (HIF) nelle secrezioni vaginali.⁵ Onderdonk AB *et al.* ha esaminato il microbioma umano durante la VB e ha rilevato un aumento del rischio di acquisizione di HIV nelle donne con VB, a causa di livelli inferiori di fattori antivirali come l'inibitore della proteasi secretoria del leucocita (SLPI). Essi hanno anche riportato come le donne con VB, rispetto ai controlli, avessero secrezioni cervicovaginali con minore attività innata anti-HIV.⁸

Nonostante queste associazioni tra VB e HIV, la presenza di VB o persino di VB ricorrente, non è considerata un'indicazione per lo screening per l'HIV.

Vaginosi batterica in gravidanza

Un microbiota vaginale diabetico è stato correlato ad outcome sfavorevoli della gravidanza, compreso PP, PROM, restrizione della crescita fetale/ basso peso alla nascita, aborto iniziale e tardivo ed infezione neonatale e puerperale.^{4,86} Tuttavia, un microbiota disbiotico non può essere inteso come sinonimo di VB.

La prevalenza di lattobacilli e il conseguente pH basso fuori dalla gravidanza è una caratteristica unica delle donne, che non è condivisa con altri mammiferi, compresi gli altri primati. In queste specie, il predominio dei lactobacilli è presente solo durante la gravidanza, e ciò ha portato alla teoria che questa caratteristica sia necessaria per il successo della gravidanza (senza rispondere alla domanda del perché la maggior parte delle donne durante gli anni fertili abbiano il predominio dei lactobacilli, anche fuori dalla gravidanza).¹⁹⁷

Le gravidanze con buoni risultati tendono ad avere un predominio di lattobacilli sin dall'inizio, ad avere un microbiota stabile ed una bassa diversità durante l'intera gravidanza.¹⁹⁸⁻²⁰⁰ Questo profilo è molto probabilmente una conseguenza del marcato aumento degli estrogeni in circolo durante questa fase. Il passaggio da un microbiota meno favorevole ad uno più favorevole è più evidente nelle donne di origine Africana, che hanno più spesso un microbiota non dominato dai *lactobacilli* al di fuori della gravidanza.²⁰⁰ Il risultato favorevole della gravidanza è associato con il predominio di *lactobacilli*, e non necessariamente con una specie specifica all'interno del genere.²⁰¹

Tuttavia, non è stata dimostrato un rapporto tra PP e VB, con meta-analisi in diverse popolazioni che non mostrano una chiara associazione.^{86,87}

Ciò vale per i neonati con basso peso alla nascita, che in una meta-analisi del 2020 sugli studi effettuati nelle donne subsahariane, è stato riportato in due studi su sei; la condizione di PROM è stata riferita in due studi su quattro e nessuno ha mostrato un'associazione con la perdita della gravidanza.⁸⁶

Nel 2020, sulla base dei dati disponibili (review di 44 studi), la *US Preventive Services Task Force* ha emesso una raccomandazione sullo screening della VB nelle adolescenti e donne in gravidanza. Hanno concluso che, in una popolazione generale, non vi era alcun beneficio nello screening e nel trattamento della VB asintomatica; tuttavia, nelle donne con un precedente PP, i risultati erano disomogenei, con tre studi che mostravano benefici e due che non li mostravano. Non viene data risposta alla domanda di sottoporre a screening per VB o meno le donne asintomatiche.⁸⁷

Parte delle incongruenze può essere dovuta ai criteri diagnostici ed ai test utilizzati per la diagnosi di VB (ad esempio l'aumento del pH utilizzato come surrogato di VB), l'età gestazionale al momento della diagnosi, e l'esito preso in considerazione (PP precoce o tardivo).

3.10

Prospettive future

La VB è un campo in cui è ancora necessario molto lavoro, tra cui una migliore comprensione della sua eziologia e delle sue complicanze. Ad esempio, la VB è una condizione chiaramente legata all'attività sessuale sesso ma non definita come una MST. Una delle teorie interessanti da esplorare in futuro è che la causa della VB potrebbe essere un fago, e ciò spiegherebbe la sua "trasmissione".²⁰²

E' associato che, sebbene comune, la VB non sia un tipo ideale o ottimale di microbiota. La maggior parte delle donne con VB sono asintomatiche, ma ciò potrebbe costituire comunque uno svantaggio. Una migliore comprensione della relazione tra VB e MST (compresa l'infezione da HPV e la conseguente displasia cervicale), infertilità e complicanze ostetriche è essenziale per stabilire raccomandazioni sull'eventuale screening e trattamento in popolazioni asintomatiche.¹⁶³ Un'associazione potrebbe non rappresentare necessariamente una relazione causa-effetto. Inoltre, anche se fosse davvero una relazione causa-effetto, il suo significato potrebbe non essere sempre ovvio: ad esempio, ancora non è chiaro se la disbiosi sia un fattore di rischio per l'infezione da HPV o se l'infezione da HPV stessa porti ai cambiamenti nel microbiota cervicale e vaginale.²⁰³

Come con altre "vaginiti" in generale, bisogna mettere in discussione e cambiare l'idea che una diagnosi empirica sia facile e che non siano necessari esami.²⁰⁴ Questo approccio deve essere modificato nell'uso *standard* della microscopia su vetrino fresco in ambulatorio o, in mancanza di esperienza, nell'uso dei criteri di Amsel o della colorazione di Gram e del punteggio di Nugent (nonostante il ritardo nell'ottenimento della diagnosi). Mentre i POCT sembrano una ragionevole opzione intermedia, i test molecolari probabilmente rappresentano una parte importante del futuro della diagnosi di vaginiti. Questi test hanno buone prestazioni e sono già in commercio, nonostante la mancanza di disponibilità generale ed un costo significativo. Questi aprono nuove prospettive probabili in futuro, tra cui la "profilazione" della VB (ad esempio il rischio connesso alla VB può essere differente in base ai batteri specifici - o anche cladi - presenti) e il test di resistenza agli antibiotici.^{205,206} I test molecolari possono diventare il gold standard per la diagnosi di VB. Tuttavia, prima che ciò avvenga, dovrà essere trovato un accordo su un profilo (o profili) batterico di "VB molecolare".²⁰⁷

I trattamenti disponibili sono molto efficaci nel trattamento di episodi acuti, ma la ricorrenza è comune. Nuovi approcci terapeutici, probabilmente mirati al biofilm, sono necessari per migliorare i tassi di recidiva. Mentre l'uso di probiotici sembra, da un punto di vista teorico, un approccio logico, i risultati disponibili non sono promettenti (per ulteriori dettagli vedi capitolo 10).²⁰⁸

Un settore molto promettente nel campo del trattamento è il trapianto di microbioma vaginale. Il concetto di trapianto di microbioma vaginale da donne sane a donne con VB intrattabile BV è ancora sotto studio, ma i risultati sono incoraggianti.^{209,210}

La definizione dei risultati fondamentali da valutare negli studi è anche un argomento che merita attenzione nel prossimo futuro. Ciò consentirà il confronto diretto tra gli studi nel breve termine e nel medio e lungo termine, e meta-analisi con minore eterogeneità.

Raccomandazioni

Raccomandazioni	Qualità delle evidenze	Forza delle raccomandazioni
Lo screening ed il trattamento della vaginosi batterica per prevenire il parto pretermine non sono attualmente raccomandati.	1a	A
I criteri di Amsel possono essere utili nella pratica clinica, in assenza di competenza o disponibilità di un microscopio o di altri test	1b	A
I criteri di Amsel non sono adatti per lo screening della vaginosi batterica	2b	C
Il punteggio di Nugent è il <i>gold standard</i> per la diagnosi di vaginosi batterica	2a	B
I criteri di Ison-Hay possono essere utilizzati come alternativa al punteggio di Nugent	4	C
La microscopia con vetrino a fresco è un buono strumento per la diagnosi ambulatoriale di vaginosi batterica.	2b	B
Le colture non devono essere utilizzate per la diagnosi di vaginosi batterica.	4	D
I <i>point of care test</i> , come il test OSOM BV Blue e il FexExam card, possono essere utilizzati per la diagnosi di vaginosi batterica.	3b	C
Le analisi dirette della sonda del DNA (Affermi VP) possono essere usate per la diagnosi di vaginosi batterica (così come di candidosi e trichomoniasi).	2b	B
I test di amplificazione dell'acido nucleico (Allplex vaginitis, BD Max vaginal pannello, NuSwab, pannello MDL BV) sono raccomandati per la diagnosi di vaginosi batterica.	2b	B
Non ci sono prove per raccomandare il trattamento della vaginosi batterica nelle donne non gravide asintomatiche.	2b	B
Non ci sono prove per raccomandare lo screening e il trattamento della vaginosi batterica prima dei trattamenti di infertilità.	2b	B
Lo screening e trattamento della vaginosi batterica può essere considerato nelle donne ad alto rischio di infezioni sessualmente trasmissibili.	4	C
Si raccomanda il trattamento della vaginosi batterica asintomatica prima della chirurgia transvaginale.	2b	B
Metronidazolo topico o orale o clindamicina sono considerati trattamenti di prima linea per vaginosi batterica.	1b	A
Tinidazolo o secnidazolo sono alternative orali accettabili.	2a	B
Il dequalinio cloruro vaginale può essere considerato come opzione per il trattamento della vaginosi batterica.	2b	B
Le donne che usano la clindamicina vaginale devono essere avvertite del fatto che indebolisca i preservativi fino a 5 giorni dopo aver terminato il trattamento.	5	D
Il gel vaginale Astodimer 1% può essere utile nel trattamento della vaginosi batterica.	3a	B

I probiotici da soli non sono raccomandati come trattamento per la vaginosi batterica.	1a	A
I probiotici possono diminuire il tasso di recidiva della vaginosi batterica.	2a	B
Le opzioni di trattamento di prima linea utilizzate nelle donne non gravide possono essere utilizzato durante la gravidanza.	2a	B
Nelle donne che allattano al seno, il metronidazolo può essere preferibile alla clindamicina.	5	D
Il trattamento dei partner non è attualmente raccomandato.	2a	B

Bibliografia

- Moosa, Y.; Kwon, D.; de Oliveira, T.; Wong, E. B., Determinants of Vaginal Microbiota Composition. *Front Cell Infect Microbiol* 2020, 10, 467.
- Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining "Normal" and the Dynamics Throughout Women's Lives. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 73-78.
- Anahat, M. N.; Gootenberg, D. B.; Mitchell, C. M.; Kwon, D. S., Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *Cell Host Microbe* 2018, 23, (2), 159-168.
- Ventolini, G.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: IV. The Role of Vaginal Microbiome in Reproduction and in Gynecologic Cancers. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 93-98.
- De Seta, F.; Lonnee-Hoffmann, R.; Campisciano, G.; Comar, M.; Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; Ventolini, G.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: III. The Vaginal Microbiome in Various Urogenital Disorders. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 85-92.
- Lev-Sagie, A.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
- Zozaya-Hinchliffe, M.; Lillis, R.; Martin, D. H.; Ferris, M. J., Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2010, 48, (5), 1812-9.
- Onderdonk, A. B.; Delaney, M. L.; Fichorova, R. N., The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev* 2016, 29, (2), 223-38.
- Boskey, E. R.; Telsch, K. M.; Whaley, K. J.; Moench, T. R.; Cone, R. A., Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. *Infect. Immun.* 1999, 67, (10), 5170-5.
- Boskey, E. R.; Cone, R. A.; Whaley, K. J.; Moench, T. R., Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum. Reprod.* 2001, 16, (9), 1809-13.
- Fredricks, D. N.; Fiedler, T. L.; Marrazzo, J. M., Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N. Engl. J. Med.* 2005, 353, (18), 1899-911.
- Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011, 108 Suppl 1, 4680-7.
- McKinnon, L. R.; Achilles, S. L.; Bradshaw, C. S.; Burgener, A.; Crucitti, T.; Fredricks, D. N.; Jaspas, H. B.; Kaul, R.; Kaushic, C.; Klatt, N.; Kwon, D. S.; Marrazzo, J. M.; Masson, L.; McClelland, R. S.; Ravel, J.; van de Wijgert, J.; Vodstrcil, L. A.; Tachedjian, G., The Evolving Facets of Bacterial Vaginosis: Implications for HIV Transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2019, 35, (3), 219-228.
- Nugent, R. P.; Krohn, M. A.; Hillier, S. L., Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991, 29, (2), 297-301.
- Hillier, S. L., Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993, 169, (2 Pt 2), 455-9.
- Srinivasan, S.; Hoffman, N. G.; Morgan, M. T.; Matsen, F. A.; Fiedler, T. L.; Hall, R. W.; Ross, F. J.; McCoy, C. O.; Bumgarner, R.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One* 2012, 7, (6), e37818.
- Gajer, P.; Brotman, R. M.; Bai, G.; Sakamoto, J.; Schütte, U. M.; Zhong, X.; Koenig, S. S.; Fu, L.; Ma, Z. S.; Zhou, X.; Abdo, Z.; Forney, L. J.; Ravel, J., Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 2012, 4, (132), 132ra52.
- Muzny, C. A.; Taylor, C. M.; Swords, W. E.; Tamhane, A.; Chattopadhyay, D.; Cerca, N.; Schwebke, J. R., An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.* 2019, 220, (9), 1399-1405.

19. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R.; Gardnerella vaginalis: Still a Prime Suspect in the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013, 15, (2), 130-5.
20. Schwebke, J. R.; Muzny, C. A.; Josey, W. E., Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: A conceptual model. *J. Infect. Dis.* 2014, 210, (3), 338-343.
21. Coleman, J. S.; Gaydos, C. A., Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (9).
22. Vaneechoutte, M.; Guschin, A.; Van Simaey, L.; Gansemans, Y.; Van Nieuwerburgh, F.; Cools, P., Emended description of Gardnerella vaginalis and description of Gardnerella leopoldii sp. nov., Gardnerella ptiotii sp. nov. and Gardnerella swidsinskii sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus Gardnerella. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2019, 69, (3), 679-687.
23. Korschuh, S.; Jayaprakash, T.; Dolatabadi, A.; Dayo, E.; Ramay, H.; Sycuro, L., O02.3 Reclassification of Atopobium vaginae as three novel Fannyhessea species: implications for understanding their role in bacterial vaginosis. *Sexually Transmitted Infections* 2021, 97, (Suppl 1), A18-A18.
24. Swidsinski, A.; Mending, W.; Loening-Baucke, V.; Ladhoff, A.; Swidsinski, S.; Hale, L. P.; Lochs, H., Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 2005, 106, (5 Pt 1), 1013-23.
25. Patterson, J. L.; Stull-Lane, A.; Girerd, P. H.; Jefferson, K. K., Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology* 2010, 156, (Pt 2), 392-9.
26. Alves, P.; Castro, J.; Sousa, C.; Cereija, T. B.; Cerca, N., Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using in an in vitro biofilm formation model. *J. Infect. Dis.* 2014, 210, (4), 593-6.
27. Udayalaxmi, J.; Bhat, G.; Kotigadde, S.; Kotian, S., Effect of pH on the adherence, surface hydrophobicity and the biofilm formation of Gardnerella Vaginalis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2012, 6, (6), 967-969.
28. Pybus, V.; Onderdonk, A. B., Evidence for a commensal, symbiotic relationship between Gardnerella vaginalis and Prevotella bivia involving ammonia: potential significance for bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.* 1997, 175, (2), 406-13.
29. Hardy, L.; Jespers, V.; Dahchour, N.; Mwambarangwe, L.; Musengamana, V.; Vaneechoutte, M.; Crucitti, T., Unravelling the bacterial vaginosis-associated biofilm: a multiplex Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae fluorescence in situ hybridization assay using peptide nucleic acid probes. *PLoS One* 2015, 10, (8), e0136658.
30. Briselden, A. M.; Moncla, B. J.; Stevens, C. E.; Hillier, S. L., Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora. *J. Clin. Microbiol.* 1992, 30, (3), 663-6.
31. Hardy, L.; Jespers, V.; Van den Bulck, M.; Buyze, J.; Mwambarangwe, L.; Musengamana, V.; Vaneechoutte, M.; Crucitti, T., The presence of the putative Gardnerella vaginalis sialidase A gene in vaginal specimens is associated with bacterial vaginosis biofilm. *PLoS One* 2017, 12, (2), e0172522.
32. Muzny, C. A.; Laniewski, P.; Schwebke, J. R.; Herbst-Kralovetz, M. M., Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2019.
33. Amsel, R.; Totten, P. A.; Spiegel, C. A.; Chen, K. C.; Eschenbach, D.; Holmes, K. K., Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983, 74, (1), 14-22.
34. Brand, J. M.; Galask, R. P., Trimethylamine: the substance mainly responsible for the fishy odor often associated with bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 1986, 68, (5), 682-5.
35. Chen, K. C.; Forsyth, P. S.; Buchanan, T. M.; Holmes, K. K., Amine content of vaginal fluid from untreated and treated patients with nonspecific vaginitis. *J. Clin. Invest.* 1979, 63, (5), 828-35.
36. Srinivasan, S.; Morgan, M. T.; Fiedler, T. L.; Djukovic, D.; Hoffman, N. G.; Raftery, D.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Metabolic signatures of bacterial vaginosis. *mBio* 2015, 6, (2).
37. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Pathogenesis of Bacterial Vaginosis: Discussion of Current Hypotheses. *J. Infect. Dis.* 2016, 214 Suppl 1, S1-5.
38. Mehta, S. D.; Zhao, D.; Green, S. J.; Agingu, W.; Otieno, F.; Bhaumik, R.; Bhaumik, D.; Bailey, R. C., The microbiome composition of a man's penis predicts incident bacterial vaginosis in his female sex partner with high accuracy. *Front Cell Infect Microbiol* 2020, 10, 433.
39. Vodstrcil, L. A.; Walker, S. M.; Hocking, J. S.; Law, M.; Forcey, D. S.; Fehler, G.; Bilardi, J. E.; Chen, M. Y.; Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Bradshaw, C. S., Incident bacterial vaginosis (BV) in women who have sex with women is associated with behaviors that suggest sexual transmission of BV. *Clin. Infect. Dis.* 2015, 60, (7), 1042-53.
40. Zozaya, M.; Ferris, M. J.; Siren, J. D.; Lillis, R.; Myers, L.; Nsuami, M. J.; Eren, A. M.; Brown, J.; Taylor, C. M.; Martin, D. H., Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis. *Microbiome* 2016, 4, 16.
41. Muzny, C. A.; Lensing, S. Y.; Aaron, K. J.; Schwebke, J. R., Incubation period and risk factors support sexual transmission of bacterial vaginosis in women who have sex with women. *Sex. Transm. Infect.* 2019, 0, (0), 1-5.
42. Bradshaw, C. S.; Vodstrcil, L. A.; Hocking, J. S.; Law, M.; Pirota, M.; Garland, S. M.; De Guingand, D.; Morton, A. N.; Fairley, C. K., Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. *Clin. Infect. Dis.* 2013, 56, (6), 777-86.

43. Bradshaw, C. S.; Walker, J.; Fairley, C. K.; Chen, M. Y.; Tabrizi, S. N.; Donovan, B.; Kaldor, J. M.; McNamee, K.; Urban, E.; Walker, S.; Currie, M.; Birden, H.; Bowden, F.; Garland, S.; Pirotta, M.; Gurrin, L.; Hocking, J. S., Prevalent and incident bacterial vaginosis are associated with sexual and contraceptive behaviours in young Australian women. *PLoS One* 2013, 8, (3), e57688.
44. Muzny, C. A.; Schwabke, J. R., Suspected heterosexual transmission of bacterial vaginosis without seminal fluid exposure. *Sex. Transm. Dis.* 2014, 41, (1), 58-60.
45. Marrazzo, J. M.; Thomas, K. K.; Fiedler, T. L.; Ringwood, K.; Fredricks, D. N., Risks for acquisition of bacterial vaginosis among women who report sex with women: a cohort study. *PLoS One* 2010, 5, (6), e11139.
46. Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Hocking, J. S.; Gurrin, L. C.; Bradshaw, C. S., Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008, 47, (11), 1426-35.
47. Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Sundstrom, E., Is bacterial vaginosis a sexually transmitted disease? *Int. J. STD AIDS* 1991, 2, (5), 362-4.
48. Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Morton, A.; Hocking, J. S.; Hopkins, C.; Kennedy, L. J.; Fehler, G.; Bradshaw, C. S., Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.* 2009, 200, (11), 1662-70.
49. Hellberg, D.; Nilsson, S.; Mardh, P. A., Bacterial vaginosis and smoking. *Int. J. STD AIDS* 2000, 11, (9), 603-6.
50. Bradshaw, C. S.; Walker, S. M.; Vodstrcil, L. A.; Bilardi, J. E.; Law, M.; Hocking, J. S.; Fethers, K. A.; Fehler, G.; Petersen, S.; Tabrizi, S. N.; Chen, M. Y.; Garland, S. M.; Fairley, C. K., The influence of behaviors and relationships on the vaginal microbiota of women and their female partners: the WOW Health Study. *J Infect Dis* 2014, 209, (10), 1562-72.
51. Brotman, R. M.; He, X.; Gajer, P.; Fadrosch, D.; Sharma, E.; Mongodin, E. F.; Ravel, J.; Glover, E. D.; Rath, J. M., Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC Infect Dis* 2014, 14, 471.
52. Mehta, S. D.; Donovan, B.; Weber, K. M.; Cohen, M.; Ravel, J.; Gajer, P.; Gilbert, B.; Burgad, D.; Spear, G. T., The vaginal microbiota over an 8- to 10-year period in a cohort of HIV-infected and HIV-uninfected women. *PLoS One* 2015, 10, (2), e0116894.
53. Ness, R. B.; Hillier, S. L.; Richter, H. E.; Soper, D. E.; Stamm, C.; McGregor, J.; Bass, D. C.; Sweet, R. L.; Rice, P., Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina. *Obstet Gynecol* 2002, 100, (4), 765.
54. Hutchinson, K. B.; Kip, K. E.; Ness, R. B.; Gynecologic Infection Follow-Through, I., Vaginal douching and development of bacterial vaginosis among women with normal and abnormal vaginal microflora. *Sex. Transm. Dis.* 2007, 34, (9), 671-5.
55. Brotman, R. M.; Klebanoff, M. A.; Nansel, T. R.; Andrews, W. W.; Schwabke, J. R.; Zhang, J.; Yu, K. F.; Zenilman, J. M.; Scharfstein, D. O., A longitudinal study of vaginal douching and bacterial vaginosis--a marginal structural modeling analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2008, 168, (2), 188-96.
56. Van der Veer, C.; Bruisten, S. M.; van Houdt, R.; Matser, A. A.; Tachedjian, G.; van de Wijgert, J.; de Vries, H. J. C.; van der Helm, J. J., Effects of an over-the-counter lactic-acid containing intra-vaginal douching product on the vaginal microbiota. *BMC Microbiol* 2019, 19, (1), 168.
57. Peebles, K.; Velloza, J.; Balkus, J. E.; McClelland, R. S.; Barnabas, R. V., High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (5), 304-311.
58. Torrone, E. A.; Morrison, C. S.; Chen, P. L.; Kwok, C.; Francis, S. C.; Hayes, R. J.; Looker, K. J.; McCormack, S.; McGrath, N.; van de Wijgert, J.; Watson-Jones, D.; Low, N.; Gottlieb, S. L.; Group, S. W., Prevalence of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis among women in sub-Saharan Africa: An individual participant data meta-analysis of 18 HIV prevention studies. *PLoS Med.* 2018, 15, (2), e1002511.
59. Chico, R. M.; Mayaud, P.; Ariti, C.; Mabey, D.; Ronsmans, C.; Chandramohan, D., Prevalence of malaria and sexually transmitted and reproductive tract infections in pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *JAMA* 2012, 307, (19), 2079-86.
60. Nyemba, D. C.; Haddison, E. C.; Wang, C.; Johnson, L. F.; Myer, L.; Davey, D. J., Prevalence of curable STIs and bacterial vaginosis during pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex. Transm. Infect.* 2021.
61. Peebles, K.; Kiweewa, F. M.; Palanee-Phillips, T.; Chappell, C.; Singh, D.; Bunge, K. E.; Naidoo, L.; Makanani, B.; Jeenarain, N.; Reynolds, D.; Hillier, S. L.; Brown, E. R.; Baeten, J. M.; Balkus, J. E.; team, M. T. N. A. s., Elevated Risk of Bacterial Vaginosis among Users of the Copper Intrauterine Device: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 2020.
62. Sabour, S.; Arzanlou, M.; Vaez, H.; Rahimi, G.; Sahebkar, A.; Khademi, F., Prevalence of bacterial vaginosis in pregnant and non-pregnant Iranian women: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018, 297, (5), 1101-1113.
63. Takemoto, M. L. S.; Menezes, M. O.; Polido, C. B. A.; Santos, D. S.; Leonello, V. M.; Magalhaes, C. G.; Cirelli, J. F.; Knobel, R., Prevalence of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis among lesbian women: systematic review and recommendations to improve care. *Cad. Saude Publica* 2019, 35, (3), e00118118.
64. Skafte-Holm, A.; Humaidan, P.; Bernabeu, A.; Lledo, B.; Jensen, J. S.; Haahr, T., The Association between Vaginal Dysbiosis and Reproductive Outcomes in Sub-Fertile Women Undergoing IVF-Treatment: A Systematic PRISMA Review and Meta-Analysis. *Pathogens* 2021, 10, (3).
65. Stewart, L. L.; Vodstrcil, L. A.; Coombe, J.; Bradshaw, C. S.; Hocking, J. S., Prevalence of bacterial vaginosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Sex Health* 2022, 19, (1), 17-26.
66. Allsworth, J. E.; Peipert, J. F., Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol* 2007, 109, (1), 114-20.

67. Fethers, K.; Marks, C.; Mindel, A.; Estcourt, C. S., Sexually transmitted infections and risk behaviours in women who have sex with women. *Sex Transm Infect* 2000, 76, (5), 345-9.
68. Marrazzo, J. M.; Antonio, M.; Agnew, K.; Hillier, S. L., Distribution of genital Lactobacillus strains shared by female sex partners. *J Infect Dis* 2009, 199, (5), 680-3.
69. Marrazzo, J. M.; Koutsky, L. A.; Eschenbach, D. A.; Agnew, K.; Stine, K.; Hillier, S. L., Characterization of vaginal flora and bacterial vaginosis in women who have sex with women. *J Infect Dis* 2002, 185, (9), 1307-13.
70. Evans, A. L.; Scally, A. J.; Wellard, S. J.; Wilson, J. D., Prevalence of bacterial vaginosis in lesbians and heterosexual women in a community setting. *Sex Transm Infect* 2007, 83, (6), 470-5.
71. Esber, A.; Vicetti Miguel, R. D.; Cherpes, T. L.; Klebanoff, M. A.; Gallo, M. F.; Turner, A. N., Risk of Bacterial Vaginosis Among Women With Herpes Simplex Virus Type 2 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis* 2015, 212, (1), 8-17.
72. Jamieson, D. J.; Duerr, A.; Klein, R. S.; Paramsothy, P.; Brown, W.; Cu-Uvin, S.; Rompalo, A.; Sobel, J., Longitudinal analysis of bacterial vaginosis: findings from the HIV epidemiology research study. *Obstet Gynecol* 2001, 98, (4), 656-63.
73. Myer, L.; Denny, L.; Telerant, R.; Souza, M.; Wright, T. C., Jr.; Kuhn, L., Bacterial vaginosis and susceptibility to HIV infection in South African women: a nested case-control study. *J Infect Dis* 2005, 192, (8), 1372-80.
74. Atashili, J.; Poole, C.; Ndumbe, P. M.; Adimora, A. A.; Smith, J. S., Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *Aids* 2008, 22, (12), 1493-501.
75. Brotman, R. M.; Klebanoff, M. A.; Nansel, T. R.; Yu, K. F.; Andrews, W. W.; Zhang, J.; Schwebke, J. R., Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. *J Infect Dis* 2010, 202, (12), 1907-15.
76. Abbai, N. S.; Reddy, T.; Ramjee, G., Prevalent bacterial vaginosis infection - a risk factor for incident sexually transmitted infections in women in Durban, South Africa. *Int J STD AIDS* 2016, 27, (14), 1283-1288.
77. Lokken, E. M.; Balkus, J. E.; Kiarie, J.; Hughes, J. P.; Jaoko, W.; Totten, P. A.; McClelland, R. S.; Manhart, L. E., Association of Recent Bacterial Vaginosis With Acquisition of Mycoplasma genitalium. *Am J Epidemiol* 2017, 186, (2), 194-201.
78. Brusselaers, N.; Shrestha, S.; van de Wijgert, J.; Verstraelen, H., Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 221, (1), 9-18.e8.
79. Schwebke, J. R.; Desmond, R. A.; Oh, M. K., Predictors of bacterial vaginosis in adolescent women who douche. *Sex Transm Dis* 2004, 31, (7), 433-6.
80. Ness, R. B.; Kip, K. E.; Soper, D. E.; Stamm, C. A.; Rice, P.; Richter, H. E., Variability of bacterial vaginosis over 6- to 12-month intervals. *Sex Transm Dis* 2006, 33, (6), 381-5.
81. Schwebke, J. R.; Desmond, R. A., A randomized trial of the duration of therapy with metronidazole plus or minus azithromycin for treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2007, 44, (2), 213-9.
82. Klebanoff, M. A.; Nansel, T. R.; Brotman, R. M.; Zhang, J.; Yu, K. F.; Schwebke, J. R.; Andrews, W. W., Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (2), 94-9.
83. Brookheart, R. T.; Lewis, W. G.; Peipert, J. F.; Lewis, A. L.; Allsworth, J. E., Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 220, (5), 476.e1-476.e11.
84. Murphy, K.; Mitchell, C. M., The Interplay of Host Immunity, Environment and the Risk of Bacterial Vaginosis and Associated Reproductive Health Outcomes. *J Infect Dis* 2016, 214 Suppl 1, (Suppl 1), S29-35.
85. Peebles, K.; Kiweewa, F. M.; Palanee-Phillips, T.; Chappell, C.; Singh, D.; Bunge, K. E.; Naidoo, L.; Makanani, B.; Jeenarain, N.; Reynolds, D.; Hillier, S. L.; Brown, E. R.; Baeten, J. M.; Balkus, J. E., Elevated Risk of Bacterial Vaginosis Among Users of the Copper Intrauterine Device: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (3), 513-520.
86. Juliana, N. C. A.; Suiters, M. J. M.; Al-Nasiry, S.; Morré, S. A.; Peters, R. P. H.; Ambrosino, E., The Association Between Vaginal Microbiota Dysbiosis, Bacterial Vaginosis, and Aerobic Vaginitis, and Adverse Pregnancy Outcomes of Women Living in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. *Front Public Health* 2020, 8, 567885.
87. Kahwati, L. C.; Clark, R.; Berkman, N.; Urrutia, R.; Patel, S. V.; Zeng, J.; Viswanathan, M., Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Adolescents and Women to Prevent Preterm Delivery: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020, 323, (13), 1293-1309.
88. Owens, D. K.; Davidson, K. W.; Krist, A. H.; Barry, M. J.; Cabana, M.; Caughey, A. B.; Donahue, K.; Doubeni, C. A.; Epling, J. W., Jr.; Kubik, M.; Ogedegbe, G.; Pbert, L.; Silverstein, M.; Simon, M. A.; Tseng, C. W.; Wong, J. B., Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Persons to Prevent Preterm Delivery: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2020, 323, (13), 1286-1292.
89. Thinkhamrop, J.; Hofmeyr, G. J.; Adetoro, O.; Lumbiganon, P.; Ota, E., Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 2015, (6), Cd002250.
90. Eason, E.; Wells, G.; Garber, G.; Hemmings, R.; Luskey, G.; Gillett, P.; Martin, M., Antisepsis for abdominal hysterectomy: a randomised controlled trial of povidone-iodine gel. *BJOG* 2004, 111, (7), 695-9.

91. Russo, J. A.; Achilles, S.; DePineres, T.; Gil, L., Controversies in family planning: postabortal pelvic inflammatory disease. *Contraception* 2013, 87, (4), 497-503.
92. Haggerty, C. L.; Hillier, S. L.; Bass, D. C.; Ness, R. B., Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis* 2004, 39, (7), 990-5.
93. Wiesenfeld, H. C.; Hillier, S. L.; Krohn, M. A.; Amortegui, A. J.; Heine, R. P.; Landers, D. V.; Sweet, R. L., Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2002, 100, (3), 456-63.
94. Abbai, N. S.; Nyirenda, M.; Naidoo, S.; Ramjee, G., Prevalent Herpes Simplex Virus-2 Increases the Risk of Incident Bacterial Vaginosis in Women from South Africa. *AIDS Behav* 2018, 22, (7), 2172-2180.
95. Schwabke, J. R.; Desmond, R., A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 196, (6), 517.e1-6.
96. Wiesenfeld, H. C.; Hillier, S. L.; Krohn, M. A.; Landers, D. V.; Sweet, R. L., Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis* 2003, 36, (5), 663-8.
97. Verstraelen, H.; Verhelst, R., Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009, 7, (9), 1109-24.
98. Olmsted, S. S.; Meyn, L. A.; Rohan, L. C.; Hillier, S. L., Glycosidase and proteinase activity of anaerobic gram-negative bacteria isolated from women with bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2003, 30, (3), 257-61.
99. Spence, D.; Melville, C., Vaginal discharge. *BMJ* 2007, 335, (7630), 1147-51.
100. Nelson, T. M.; Borgogna, J. L.; Brotman, R. M.; Ravel, J.; Walk, S. T.; Yeoman, C. J., Vaginal biogenic amines: biomarkers of bacterial vaginosis or precursors to vaginal dysbiosis? *Front Physiol* 2015, 6, 253.
101. Anderson, M. R.; Klink, K.; Cochrson, A., Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004, 291, (11), 1368-79.
102. Beryas, D.; Sobel, J. D., Mixed Vaginitis Due to Bacterial Vaginosis and Candidiasis. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 68-70.
103. Thomason, J. L.; Gelbart, S. M.; Anderson, R. J.; Walt, A. K.; Osypowski, P. J.; Broekhuizen, F. F., Statistical evaluation of diagnostic criteria for bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162, (1), 155-60.
104. Gutman, R. E.; Peipert, J. F.; Weitzen, S.; Blume, J., Evaluation of clinical methods for diagnosing bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005, 105, (3), 551-6.
105. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Figueiredo, R.; Saldanha, C.; Sousa, C., Diagnosis of bacterial vaginosis: Clinical or microscopic? A cross-sectional study. *Int J Gynaecol Obstet* 2022, 156, (3), 552-559.
106. Eschenbach, D. A.; Hillier, S.; Critchlow, C.; Stevens, C.; DeRouen, T.; Holmes, K. K., Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 158, (4), 819-28.
107. Sha, B. E.; Chen, H. Y.; Wang, Q. J.; Zariffard, M. R.; Cohen, M. H.; Spear, G. T., Utility of Amsel criteria, Nugent score, and quantitative PCR for *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, and *Lactobacillus* spp. for diagnosis of bacterial vaginosis in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Microbiol* 2005, 43, (9), 4607-12.
108. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Chery, F.; Stockdale, C. K., The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
109. Srinivasan, S.; Morgan, M. T.; Liu, C.; Matsen, F. A.; Hoffman, N. G.; Fiedler, T. L.; Agnew, K. J.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., More than meets the eye: associations of vaginal bacteria with gram stain morphotypes using molecular phylogenetic analysis. *PLoS One* 2013, 8, (10), e78633.
110. Holm, J. B.; France, M. T.; Ma, B.; McComb, E.; Robinson, C. K.; Mehta, A.; Tallon, L. J.; Brotman, R. M.; Ravel, J., Comparative Metagenome-Assembled Genome Analysis of "Candidatus Lachnocurva vaginae", Formerly Known as Bacterial Vaginosis-Associated Bacterium-1 (BVAB1). *Front Cell Infect Microbiol* 2020, 10, 117.
111. Ison, C. A.; Hay, P. E., Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002, 78, (6), 413-5.
112. Forsum, U.; Larsson, P. G.; Spiegel, C., Scoring vaginal fluid smears for diagnosis of bacterial vaginosis: need for quality specifications. *Apmis* 2008, 116, (2), 156-9.
113. Forsum, U.; Jakobsson, T.; Larsson, P. G.; Schmidt, H.; Beverly, A.; Bjørnerem, A.; Carlsson, B.; Csango, P.; Donders, G.; Hay, P.; Ison, C.; Keane, F.; McDonald, H.; Moi, H.; Platz-Christensen, J. J.; Schwabke, J., An international study of the interobserver variation between interpretations of vaginal smear criteria of bacterial vaginosis. *Apmis* 2002, 110, (11), 811-8.
114. Larsson, P. G.; Carlsson, B.; Fåhræus, L.; Jakobsson, T.; Forsum, U., Diagnosis of bacterial vaginosis: need for validation of microscopic image area used for scoring bacterial morphotypes. *Sex Transm Infect* 2004, 80, (1), 63-7.
115. Taylor-Robinson, D.; Morgan, D. J.; Sheehan, M.; Rosenstein, I. J.; Lamont, R. F., Relation between Gram-stain and clinical criteria for diagnosing bacterial vaginosis with special reference to Gram grade II evaluation. *Int J STD AIDS* 2003, 14, (1), 6-10.
116. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.

117. Muzny, C. A.; Balkus, J.; Mitchell, C.; Sobel, J. D.; Workowski, K.; Marrazzo, J.; Schwebke, J. R., Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2022, 74, (Suppl_2), S144-s151.
118. Klebanoff, M. A.; Hauth, J. C.; MacPherson, C. A.; Carey, J. C.; Heine, R. P.; Wapner, R. J.; Iams, J. D.; Moawad, A.; Miodovnik, M.; Sibai, B. M.; vanDorsten, J. P.; Dombrowski, M. P., Time course of the regression of asymptomatic bacterial vaginosis in pregnancy with and without treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190, (2), 363-70.
119. Sherrard, J.; Wilson, J.; Donders, G.; Mendling, W.; Jensen, J. S., 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS* 2018, 29, (13), 1258-1272.
120. Oduyebo, O. O.; Anorlu, R. I.; Ogunsola, F. T., The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, (3), Cd006055.
121. Livengood, C. H., 3rd; Soper, D. E.; Sheehan, K. L.; Fenner, D. E.; Martens, M. G.; Nelson, A. L.; Ismail, M.; Thorp, J. M.; Lappin, M.; Long, B. J.; Blackwelder, T.; Sweet, R. L.; Sagov, S., Comparison of once-daily and twice-daily dosing of 0.75% metronidazole gel in the treatment of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 1999, 26, (3), 137-42.
122. Schwebke, J. R.; Marrazzo, J.; Beelen, A. P.; Sobel, J. D., A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Metronidazole Vaginal Gel 1.3% in the Treatment of Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Dis* 2015, 42, (7), 376-81.
123. Retamal-Valdes, B.; Tavares, A. P. L.; Monique, S.; Pereira da Silva, H. D.; Mestnik, M. J.; Duarte, P. M.; Miranda, T. S.; Borges, I.; Soares, G. M. S.; Faveri, M.; Castro Dos Santos, N.; Graças, Y. T. D.; Souto, M. L. S.; Giudicissi, M.; Romito, G. A.; Saraiva, L.; Pannuti, C. M.; Figueiredo, L. C.; Feres, M., Adverse events of metronidazole and amoxicillin: Retrospective analysis of a large data set of five randomized clinical trials. *J Clin Periodontol* 2022.
124. Slimings, C.; Riley, T. V., Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69, (4), 881-91.
125. Hanson, J. M.; McGregor, J. A.; Hillier, S. L.; Eschenbach, D. A.; Kreutner, A. K.; Galask, R. P.; Martens, M., Metronidazole for bacterial vaginosis. A comparison of vaginal gel vs. oral therapy. *J Reprod Med* 2000, 45, (11), 889-96.
126. Joesoef, M. R.; Schmid, G. P.; Hillier, S. L., Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1999, 28 Suppl 1, S57-65.
127. Joesoef, M. R.; Schmid, G. P., Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1995, 20 Suppl 1, S72-9.
128. Badawi, N. M.; Elkafrawy, M. A.; Yehia, R. M.; Attia, D. A., Clinical comparative study of optimized metronidazole loaded lipid nanocarrier vaginal emulgel for management of bacterial vaginosis and its recurrence. *Drug Deliv* 2021, 28, (1), 814-825.
129. Paavonen, J.; Mangioni, C.; Martin, M. A.; Wajszczuk, C. P., Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000, 96, (2), 256-60.
130. Faro, S.; Skokos, C. K., The efficacy and safety of a single dose of Clindesse vaginal cream versus a seven-dose regimen of Cleocin vaginal cream in patients with bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005, 13, (3), 155-60.
131. Donders, G.; Bellen, G.; Donders, F.; Pinget, J.; Vandeveld, I.; Michiels, T.; Byamughisa, J., Improvement of abnormal vaginal flora in Ugandan women by self-testing and short use of intravaginal antimicrobials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017, 36, (4), 731-738.
132. Mendling, W.; Weissenbacher, E. R.; Gerber, S.; Prasauskas, V.; Grob, P., Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 293, (3), 469-84.
133. Tinidazole (Tindamax)—a new option for treatment of bacterial vaginosis. *Med Lett Drugs Ther* 2007, 49, (1269), 73-4.
134. FDA Tindamax® (tinidazole) tablets for oral use. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021618s003lbl.pdf
135. Schwebke, J. R.; Desmond, R. A., Tinidazole vs metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011, 204, (3), 211.e1-6.
136. Abd El Aziz, M. A.; Sharifpour, F.; Abedi, P.; Jahanfar, S.; Judge, H. M., Secnidazole for treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Womens Health* 2019, 19, (1), 121.
137. Pentikis, H.; Adetoro, N.; Tipping, D.; Levy, S., An Integrated Efficacy and Safety Analysis of Single-Dose Secnidazole 2 g in the Treatment of Bacterial Vaginosis. *Reprod Sci* 2020, 27, (2), 523-528.
138. Elghazaly, S. M.; Hamam, K. M.; Badawy, M. M.; Yakoub Agha, N. A.; Samy, A.; Abbas, A. M., Efficacy and safety of single dose of oral secnidazole 2 g in treatment of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019, 238, 125-131.
139. Schwebke, J. R.; Morgan, F. G., Jr.; Koltun, W.; Nyirjesy, P., A phase-3, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2 g for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2017, 217, (6), 678.e1-678.e9.

140. Plummer, E. L.; Bradshaw, C. S.; Doyle, M.; Fairley, C. K.; Murray, G. L.; Bateson, D.; Masson, L.; Slifirski, J.; Tachedjian, G.; Vodstrcil, L. A., Lactic acid-containing products for bacterial vaginosis and their impact on the vaginal microbiota: A systematic review. *PLoS One* 2021, 16, (2), e0246953.
141. McCormack, W. M.; Covino, J. M.; Thomason, J. L.; Eschenbach, D. A.; Mou, S.; Kapernick, P.; McGregor, J.; Rein, M. F.; Hillier, S. L., Comparison of clindamycin phosphate vaginal cream with triple sulfonamide vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2001, 28, (10), 569-75.
142. Wathne, B.; Holst, E.; Hovelius, B.; Mårdh, P. A., Erythromycin versus metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993, 72, (6), 470-4.
143. Piot, P., Bacterial vaginosis. An evaluation of treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1984, 86, 229-35.
144. Wewalka, G.; Stary, A.; Bosse, B.; Duerr, H. E.; Reimer, K., Efficacy of povidone-iodine vaginal suppositories in the treatment of bacterial vaginosis. *Dermatology* 2002, 204 Suppl 1, 79-85.
145. Duff, P.; Lee, M. L.; Hillier, S. L.; Herd, L. M.; Krohn, M. A.; Eschenbach, D. A., Amoxicillin treatment of bacterial vaginosis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991, 77, (3), 431-5.
146. Mancuso, A. C.; Widdice, L. E.; Hughes, B. L.; Schlievert, P.; Swamy, G. K.; Stockdale, C. K.; Bernstein, D. I.; Winokur, P. L., Five Percent Monolaurin Vaginal Gel for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Low Genit Tract Dis* 2020, 24, (3), 277-283.
147. Schoeman, J.; Steyn, P. S.; Odendaal, H. J.; Grové, D., Bacterial vaginosis diagnosed at the first antenatal visit better predicts preterm labour than diagnosis later in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2005, 25, (8), 751-3.
148. Armstrong-Buisseret, L.; Brittain, C.; Kai, J.; David, M.; Anstey Watkins, J.; Ozolins, M.; Jackson, L.; Abdali, Z.; Hepburn, T.; Griffiths, F.; Montgomery, A.; Daniels, J.; Manley, A.; Dean, G.; Ross, J. D., Lactic acid gel versus metronidazole for recurrent bacterial vaginosis in women aged 16 years and over: the VITA RCT. *Health Technol Assess* 2022, 26, (2), 1-170.
149. Tidbury, F. D.; Langhart, A.; Weidlinger, S.; Stute, P., Non-antibiotic treatment of bacterial vaginosis—a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2021, 303, (1), 37-45.
150. Abu-Zaid, A.; Alshahrani, M. S.; Bakhsh, H.; Miski, N. T.; Abuzaid, M.; Alomar, O.; Jabrah, E.; Jamjoom, M. Z.; Salem, H.; Al-Badawi, I. A.; Baradwan, S., Astodimer gel for treatment of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pract* 2021, 75, (7), e14165.
151. Liu, H. F.; Yi, N., A systematic review and meta-analysis on the efficacy of probiotics for bacterial vaginosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022, 26, (1), 90-98.
152. Jeng, H. S.; Yan, T. R.; Chen, J. Y., Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2020, 20, (4), 3749-3765.
153. Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: V. Therapeutic Modalities of Vaginal Microbiome Engineering and Research Challenges. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 99-104.
154. Husain, S.; Allotey, J.; Drymoussi, Z.; Wilks, M.; Fernandez-Felix, B. M.; Whiley, A.; Dodds, J.; Thangaratnam, S.; McCourt, C.; Prosdociimi, E. M.; Wade, W. G.; de Tejada, B. M.; Zamora, J.; Khan, K.; Millar, M., Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. *Bjog* 2020, 127, (2), 275-284.
155. Van de Wijgert, J.; Verwijs, M. C., Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *Bjog* 2020, 127, (2), 287-299.
156. Marcotte, H.; Larsson, P. G.; Andersen, K. K.; Zuo, F.; Mikkelsen, L. S.; Brandsborg, E.; Gray, G.; Laher, F.; Otwombe, K., An exploratory pilot study evaluating the supplementation of standard antibiotic therapy with probiotic lactobacilli in south African women with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis* 2019, 19, (1), 824.
157. Brocklehurst, P.; Gordon, A.; Heatley, E.; Milan, S. J., Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, (1), Cd000262.
158. Leitch, H.; Brunbauer, M.; Bodner-Adler, B.; Kaider, A.; Egarter, C.; Husslein, P., Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 188, (3), 752-8.
159. Riggs, M. A.; Klebanoff, M. A., Treatment of vaginal infections to prevent preterm birth: a meta-analysis. *Clin Obstet Gynecol* 2004, 47, (4), 796-807; discussion 881-2.
160. Caro-Patón, T.; Carvajal, A.; Martin de Diego, I.; Martin-Arias, L. H.; Alvarez Requejo, A.; Rodríguez Pinilla, E., Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997, 44, (2), 179-82.
161. Yefet, E.; Colodner, R.; Strauss, M.; Gam Ze Letova, Y.; Nachum, Z., A Randomized Controlled Open Label Crossover Trial to Study Vaginal Colonization of Orally Administered Lactobacillus Reuteri RC-14 and Rhamnosus GR-1 in Pregnant Women at High Risk for Preterm Labor. *Nutrients* 2020, 12, (4).
162. Haahr, T.; Zacho, J.; Bräuner, M.; Shathmigha, K.; Skov Jensen, J.; Humaidan, P., Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *Bjog* 2019, 126, (2), 200-207.

163. Vieira-Baptista, P; Silva-Soares, S; Lyra, J; Falcão, V; Póvoa, A. M.; Calejo, L; Sousa, S, Wet Mount Microscopy of the Vaginal Milieu Does Not Predict the Outcome of Fertility Treatments: A Cross-sectional Study. *J Low Genit Tract Dis* 2022.
164. Van Oostrum, N.; De Sutter, P.; Meys, J.; Verstraelen, H., Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013, 28, (7), 1809-15.
165. Nygren, P.; Fu, R.; Freeman, M.; Bougatsos, C.; Klebanoff, M.; Guise, J. M., Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008, 148, (3), 220-33.
166. Rebouças, K. F.; Eleutério, J., Jr; Peixoto, R. C.; Costa, A. P. F.; Cobucci, R. N.; Gonçalves, A. K., Treatment of bacterial vaginosis before 28 weeks of pregnancy to reduce the incidence of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2019, 146, (3), 271-276.
167. Subtil, D.; Brabant, G.; Tilloy, E.; Devos, P.; Canis, F.; Fruchart, A.; Bissinger, M. C.; Dugimont, J. C.; Nolf, C.; Hacot, C.; Gautier, S.; Chantrel, J.; Jousse, M.; Desseauve, D.; Plennevaux, J. L.; Delaeter, C.; Deghilage, S.; Personne, A.; Joyez, E.; Guinard, E.; Kipnis, E.; Faure, K.; Grandbastien, B.; Ancel, P. Y.; Goffinet, F.; Dessein, R., Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018, 392, (10160), 2171-2179.
168. Yudin, M. H.; Money, D. M., No. 211-Screening and Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2017, 39, (8), e184-e191.
169. Soper, D. E., Bacterial vaginosis and surgical site infections. *Am J Obstet Gynecol* 2020, 222, (3), 219-223.
170. Penney, G. C.; Thomson, M.; Norman, J.; McKenzie, H.; Vale, L.; Smith, R.; Imrie, M., A randomised comparison of strategies for reducing infective complications of induced abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1998, 105, (6), 599-604.
171. Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Dalaker, K.; Eriksson, K.; Fåhraeus, L.; Irminger, K.; Jerve, F.; Stray-Pedersen, B.; Wölnér-Hansson, P., Treatment with 2% clindamycin vaginal cream prior to first trimester surgical abortion to reduce signs of postoperative infection: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000, 79, (5), 390-6.
172. Miller, L.; Thomas, K.; Hughes, J. P.; Holmes, K. K.; Stout, S.; Eschenbach, D. A., Randomised treatment trial of bacterial vaginosis to prevent post-abortion complication. *Bjog* 2004, 111, (9), 982-8.
173. Crowley, T.; Low, N.; Turner, A.; Harvey, I.; Bidgood, K.; Horner, P., Antibiotic prophylaxis to prevent post-abortion upper genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomised controlled trial. *Bjog* 2001, 108, (4), 396-402.
174. Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Thejls, H.; Forsum, U.; Pålsson, C., Incidence of pelvic inflammatory disease after first-trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole: a double-blind, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166, (1 Pt 1), 100-3.
175. Amaya-Guio, J.; Viveros-Carreño, D. A.; Sierra-Barrios, E. M.; Martínez-Velasquez, M. Y.; Grillo-Ardila, C. F., Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 10, (10), Cd011701.
176. Ratten, L. K.; Plummer, E. L.; Murray, G. L.; Danielewski, J.; Fairley, C. K.; Garland, S. M.; Hocking, J. S.; Tachedjian, G.; Chow, E.; Bradshaw, C. S.; Vodstrcil, L. A., Sex is associated with the persistence of non-optimal vaginal microbiota following treatment for bacterial vaginosis: a prospective cohort study. *Bjog* 2021, 128, (4), 756-767.
177. Schwebke, J. R.; Lensing, S. Y.; Lee, J.; Muzny, C. A.; Pontius, A.; Woznicki, N.; Aguin, T.; Sobel, J. D., Treatment of Male Sexual Partners of Women With Bacterial Vaginosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (3), e672-e679.
178. Plummer, E. L.; Vodstrcil, L. A.; Doyle, M.; Danielewski, J. A.; Murray, G. L.; Fehler, G.; Fairley, C. K.; Bulach, D. M.; Garland, S. M.; Chow, E. P. F.; Hocking, J. S.; Bradshaw, C. S., A Prospective, Open-Label Pilot Study of Concurrent Male Partner Treatment for Bacterial Vaginosis. *mBio* 2021, 12, (5), e0232321.
179. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Asymptomatic Bacterial Vaginosis: To Treat or Not to Treat? *Curr Infect Dis Rep* 2020, 22, (12).
180. Bilardi, J. E.; Walker, S. M.; Temple-Smith, M. J.; McNair, R. P.; Mooney-Somers, J.; Vodstrcil, L. A.; Bellhouse, C. E.; Fairley, C. K.; Bradshaw, C. S., Women view key sexual behaviours as the trigger for the onset and recurrence of bacterial vaginosis. *PLoS One* 2017, 12, (3), e0173637.
181. Bradshaw, C. S.; Morton, A. N.; Hocking, J.; Garland, S. M.; Morris, M. B.; Moss, L. M.; Horvath, L. B.; Kuzevska, I.; Fairley, C. K., High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis* 2006, 193, (11), 1478-86.
182. Muzny, C. A.; Sobel, J. D., The Role of Antimicrobial Resistance in Refractory and Recurrent Bacterial Vaginosis and Current Recommendations for Treatment. *Antibiotics (Basel)* 2022, 11, (4).
183. Sobel, J. D.; Ferris, D.; Schwebke, J.; Nyirjesy, P.; Wiesenfeld, H. C.; Peipert, J.; Soper, D.; Ohmit, S. E.; Hillier, S. L., Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 194, (5), 1283-9.
184. McClelland, R. S.; Richardson, B. A.; Hassan, W. M.; Chohan, V.; Lavreys, L.; Mandaliya, K.; Kiarie, J.; Jaoko, W.; Ndinya-Achola, J. O.; Baeten, J. M.; Kurth, A. E.; Holmes, K. K., Improvement of vaginal health for Kenyan women at risk for acquisition of human immunodeficiency virus type 1: results of a randomized trial. *J Infect Dis* 2008, 197, (10), 1361-8.

185. Reichman, O.; Akins, R.; Sobel, J. D., Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2009, 36, (11), 732-4.
186. Surapaneni, S.; Akins, R.; Sobel, J. D., Recurrent Bacterial Vaginosis: An Unmet Therapeutic Challenge. Experience With a Combination Pharmacotherapy Long-Term Suppressive Regimen. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (10), 761-765.
187. Unemo, M.; Bradshaw, C. S.; Hocking, J. S.; de Vries, H. J. C.; Francis, S. C.; Mabey, D.; Marrazzo, J. M.; Sonder, G. J. B.; Schwabke, J. R.; Hoornenborg, E.; Peeling, R. W.; Philip, S. S.; Low, N.; Fairley, C. K., Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis* 2017, 17, (8), e235-e279.
188. Krasnopolsky, V. N.; Prilepskaya, V. N.; Polatti, F.; Zarochentseva, N. V.; Bayramova, G. R.; Caserini, M.; Palmieri, R., Efficacy of vitamin C vaginal tablets as prophylaxis for recurrent bacterial vaginosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Med Res* 2013, 5, (4), 309-15.
189. Verstraelen, H.; Verhelst, R.; Roelens, K.; Temmerman, M., Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2012, 12, 148.
190. Cohen, C. R.; Wierzbicki, M. R.; French, A. L.; Morris, S.; Newmann, S.; Reno, H.; Green, L.; Miller, S.; Powell, J.; Parks, T.; Hemmerling, A., Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med* 2020, 382, (20), 1906-1915.
191. Heczko, P. B.; Tomusiak, A.; Adamski, P.; Jakimiuk, A. J.; Stefański, G.; Mikołajczyk-Cichońska, A.; Suda-Szczurek, M.; Strus, M., Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health* 2015, 15, 115.
192. Xie, H. Y.; Feng, D.; Wei, D. M.; Mei, L.; Chen, H.; Wang, X.; Fang, F., Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 11, (11), Cd010496.
193. Laue, C.; Papazova, E.; Liesegang, A.; Pannenbeckers, A.; Arendarski, P.; Linnerth, B.; Domig, K. J.; Kneifel, W.; Petricevic, L.; Schrezenmeir, J., Effect of a yoghurt drink containing *Lactobacillus* strains on bacterial vaginosis in women - a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial. *Benef Microbes* 2018, 9, (1), 35-50.
194. Vodstrcil, L. A.; Plummer, M. E.; Fairley, C. K.; Tachedjian, G.; Law, M. G.; Hocking, J. S.; Worthington, M. K.; Grant, M. M.; Okoko, N.; Bradshaw, C. S., Combined oral contraceptive pill-exposure alone does not reduce the risk of bacterial vaginosis recurrence in a pilot randomised controlled trial. *Sci Rep* 2019, 9, (1), 3555.
195. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Aguiar, T.; Saldanha, C.; Sousa, C., Clinical validation of a new molecular test (Seegene Allplex™ Vaginitis) for the diagnosis of vaginitis: a cross-sectional study. *Bjog* 2021, 128, (8), 1344-1352.
196. Demirbilek, M.; Can, F.; Güleç, A. T.; Kuşçu, E.; Kayhan, Z.; Haberal, M., Incidence of bacterial vaginosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2003, 35, (7), 2696-7.
197. Miller, E. A.; Beasley, D. E.; Dunn, R. R.; Archie, E. A., Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique? *Front Microbiol* 2016, 7, 1936.
198. Bayar, E.; Bennett, P. R.; Chan, D.; Sykes, L.; MacIntyre, D. A., The pregnancy microbiome and preterm birth. *Semin Immunopathol* 2020, 42, (4), 487-499.
199. Gupta, S.; Kakkar, V.; Bhushan, I., Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog* 2019, 136, 103696.
200. Serrano, M. G.; Parikh, H. I.; Brooks, J. P.; Edwards, D. J.; Arodz, T. J.; Edupuganti, L.; Huang, B.; Girerd, P. H.; Bokhari, Y. A.; Bradley, S. P.; Brooks, J. L.; Dickinson, M. R.; Drake, J. I.; Duckworth, R. A., 3rd; Fong, S. S.; Glascock, A. L.; Jean, S.; Jimenez, N. R.; Khoury, J.; Koparde, V. N.; Lara, A. M.; Lee, V.; Matveyev, A. V.; Milton, S. H.; Mistry, S. D.; Rozycki, S. K.; Sheth, N. U.; Smirnova, E.; Vivadelli, S. C.; Wijesooriya, N. R.; Xu, J.; Xu, P.; Chaffin, D. O.; Sexton, A. L.; Gravett, M. G.; Rubens, C. E.; Hendricks-Muñoz, K. D.; Jefferson, K. K.; Strauss, J. F., 3rd; Fettweis, J. M.; Buck, G. A., Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy. *Nat Med* 2019, 25, (6), 1001-1011.
201. MacIntyre, D. A.; Chandiramani, M.; Lee, Y. S.; Kindinger, L.; Smith, A.; Angelopoulos, N.; Lehne, B.; Arulkumaran, S.; Brown, R.; Teoh, T. G.; Holmes, E.; Nicholson, J. K.; Marchesi, J. R.; Bennett, P. R., The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep* 2015, 5, 8988.
202. Hay, P., Bacterial vaginosis. *F1000Res* 2017, 6, 1761.
203. Kyrgiou, M.; Moscicki, A. B., Vaginal microbiome and cervical cancer. *Semin Cancer Biol* 2022, 86, (Pt 3), 189-198.
204. Vieira-Baptista, P.; Eleutério Jr., J., Diagnosis of vaginitis: time to improve and move on. *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2020, 32, (e203214), 1-3.
205. Castro, J.; Jefferson, K. K.; Cerca, N., Genetic Heterogeneity and Taxonomic Diversity among *Gardnerella* Species. *Trends Microbiol* 2020, 28, (3), 202-211.
206. Le Roy, C.; Bébéar, C.; Pereyre, S., Performance of Three Commercial Molecular Diagnostic Assays for the Simultaneous Detection of *Mycoplasma genitalium* and Macrolide Resistance. *J Clin Microbiol* 2021, 59, (6).
207. Turpin, R.; Slopen, N.; Borgogna, J. C.; Yeoman, C. J.; He, X.; Miller, R. S.; Klebanoff, M. A.; Ravel, J.; Brotman, R. M., Perceived Stress and Molecular Bacterial Vaginosis in the National Institutes of Health Longitudinal Study of Vaginal Flora. *Am J Epidemiol* 2021, 190, (11), 2374-2383.

208. Li, C.; Wang, T.; Li, Y.; Zhang, T.; Wang, Q.; He, J.; Wang, L.; Li, L.; Yang, N.; Fang, Y., Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Pharmacol* 2019, 864, 172660.
209. Lev-Sagie, A.; Goldman-Wohl, D.; Cohen, Y.; Dori-Bachash, M.; Leshem, A.; Mor, U.; Strahilevitz, J.; Moses, A. E.; Shapiro, H.; Yagel, S.; Elinav, E., Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med* 2019, 25, (10), 1500-1504.
210. Yockey, L. J.; Hussain, F. A.; Bergerat, A.; Reissis, A.; Worrall, D.; Xu, J.; Gomez, I.; Bloom, S. M.; Mafunda, N. A.; Kelly, J.; Kwon, D. S.; Mitchell, C. M., Screening and characterization of vaginal fluid donations for vaginal microbiota transplantation. *Sci Rep* 2022, 12, (1), 17948.

CANDIDIASI

(ordine alfabetico)

Sophia Ehrström
José Martinez de Oliveira
Werner Mendling
Paul Nyirjesy

4

4.1

Introduzione

La candidiasi o candidosi vulvovaginale (VVC) è una patologia comune, spesso banalizzata e di conseguenza mal trattata. La VVC ha effetti negativi sulla salute delle donne. Se diagnosticata e gestita correttamente, tali effetti possono essere ridotti al minimo. Questo capitolo illustra le nostre conoscenze attuali sulla patologia e mette in evidenza le migliori pratiche diagnostico-terapeutiche per la gestione di VVC complicate e non complicate.

4.2

Eziologia e fisiopatologia

La VVC è una malattia infiammatoria causata dalla *Candida spp.*, che interessa il tratto genitale femminile. Esistono anche altri miceti che causano infezioni vulvo-vaginali, ma sono più rari. La *Candida albicans* è il ceppo responsabile di oltre l'80% delle VVC. Altri ceppi responsabili delle VVC sono la *C. glabrata*, la *C. guilliermondii* e la *C. tropicalis*.¹⁻⁴ Infine, bisogna ricordare che esistono delle varianti di *C. albicans* come la *C. africana* e la *C. dubliniensis*.⁵ La differente prevalenza delle varie specie di *Candida* dipende dalla diversità geografica e demografica. Inoltre si deve tenere in considerazione che nei centri di III livello, che trattano i casi più complessi, le infezioni da *Candida non albicans* possono essere sovrastimate. Inoltre, a causa delle variazioni delle categorie tassonomiche alcune patogeni come la *C. glabrata* vengono ora classificati come appartenenti ad altre specie.⁶ Ad esempio la *C. glabrata* è ora conosciuta come *Nakaseomyces glabrata*. Per evitare confusione e poiché questi cambi di denominazione non sono utilizzati in ambito clinico, utilizzeremo la nomenclatura di uso comune.

L'infezione da *Candida spp.* è possibile solo dopo la colonizzazione dell'epitelio vaginale. In seguito alla colonizzazione il fungo viene nella maggior parte dei casi eliminato dai normali meccanismi di difesa vaginali (neutrofilo e macrofagi).⁷ In assenza di mediatori pro-infiam-

matori, si può avere una colonizzazione asintomatica anche di lunga durata. Ad un certo punto nelle donne con VVC sintomatica, i microrganismi infettanti diventano patogeni, i motivi per cui ciò avviene non sono ancora chiari. Improvvisamente i miceti esprimono maggiormente fattori di virulenza attraverso diversi meccanismi, come cambiamenti morfologici (dimorfismo), secrezione di proteasi e cambiamenti nella composizione della parete cellulare.⁸ All'esame istologico la parete vaginale delle donne con VVC acuta ha dimostrato la presenza di invasione tissutale superficiale, ma non ha mostrato la presenza di biofilm.⁹ Alcune donne possono essere sintomatiche anche con un basso carico di *Candida*; si ritiene che i sintomi in questi casi possano essere dovuti ad una risposta allergica o infiammatoria al fungo, mediata da meccanismi immunologici.¹⁰

Nelle donne con VVC ricorrenti, l'origine del microorganismo rimane controversa. Gli studi ipotizzano: la presenza di un serbatoio intestinale, la reinfezione dal partner sessuale o l'incompleta eliminazione del microorganismo dopo l'infezione iniziale (teoria della ricorrenza). Quest'ultima sembra essere la causa più probabile di VVC recidivante mentre il trattamento medico del partner o mirato all'eliminazione dell'ipotetico reservoir intestinale rimangono controversi.

4.3

Prevalenza ed epidemiologia

Se si esegue l'esame colturale di un campione vaginale per la ricerca di *Candida spp.* questo risulterà positivo in almeno il 20% delle donne in gravidanza e nel 30% delle pazienti immunodepresse/immunosopresse non in menopausa.¹¹ Se invece si utilizzano test molecolari, si riscontra la presenza di *Candida* in più del 60% delle donne in premenopausa, in più dell'80% dei casi si tratta di *C. albicans*.¹² Si stima che il 30-50% delle donne abbia avuto almeno una volta nella vita una VVC, la maggior parte sono donne in età fertile.^{13,14}

Senza una corretta diagnosi di VVC, è difficile stimare la prevalenza e l'incidenza di questa patologia nelle diverse popolazioni. Bisogna inoltre considerare che la VVC non è un'infezione sottoposta a notifica obbligatoria e che la terapia viene spesso prescritta sulla base dei sintomi. Secondo alcuni studi oltre il 60% delle donne statunitensi inizia una terapia per la VVC senza aver prima ricevuto una diagnosi tramite un esame microscopico o colturale.¹⁵ Questi dati sono simili in tutti i paesi. Pertanto, la stima secondo cui il 75% delle donne ha almeno un episodio di VVC nel corso della sua vita, si basa su dati molto limitati¹⁶, anche se studi recenti sembrerebbero confermare queste stime.¹⁷

La candidiasi vulvovaginale ricorrente (RVVC), attualmente definita come tre o più episodi diagnosticati in un anno, colpisce circa 138 milioni di donne all'anno (range 103-172 milioni) in tutto il mondo. La RVVC ha una morbilità e costi considerevoli; ha un'incidenza annua di 3871 casi ogni 100.000 donne e circa 372 milioni di donne hanno avuto la RVVC nel corso della propria vita.¹⁸ La prevalenza aumenta nella fascia di età tra i 19-35 anni (9%). Un'indagine *online* condotta tra il 2016 e il 2018 su 284 donne in tre cliniche ginecologiche universitarie negli Stati Uniti ha evidenziato che il 77.5 % delle donne ha avuto almeno un episodio di VVC nell'arco della propria vita, il 29.0 % 1-3 episodi, il 28.4% 4-10 episodi e il 43.6% più di 10 episodi; il 44.3% di questa popolazione di età compresa tra 26 e 40 anni aveva avuto

più di 3 episodi di candida all'anno ad un certo punto della sua vita.¹⁷ La qualità della vita di queste donne è fortemente compromessa, soprattutto in caso di infezioni ricorrenti con un impatto simile alla broncopneumopatia cronica ostruttiva o all'asma.^{19,20}

4.4

Fattori di rischio

La VVC sintomatica può essere causata da eventi non patologici (gravidanza, contraccettivi estrogenici, terapia ormonale sostitutiva della menopausa), comportamentali (rapporti sessuali frequenti o partner multipli) o comorbidità (uso di antibiotici, ridotta immunità cellulare innata, immunosoppressione/immunodepressione, diabete mellito scarsamente controllato).⁴ In merito agli antibiotici è importante sottolineare che la maggior parte delle donne in antibioticoteraia non ha episodi di VVC.²¹ Quando questo accade gli antibiotici probabilmente inducono la proliferazione della *Candida* sia a livello intestinale o vaginale. Nelle pazienti diabetiche l'uso di inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) (es. canaglifozina, dapaglifozina, empaglifozina) favoriscono l'insorgenza di VVC.²²

Probabilmente alcune donne sono semplicemente più predisposte a contrarre la VVC, pregressi episodi di VVC sembrano rappresentare un fattore di rischio. Nelle donne con VVC persistenti, la presenza di miceti in vagina, in particolare durante o subito dopo la fine del trattamento medico, è indice di resistenza clinica, mentre una recidiva clinica dopo un episodio asintomatico e negativo all'esame colturale può rappresentare una reinfezione.

4.5

Classificazione della candidiasi vulvovaginale

Poiché la manifestazione clinica della VVC non è sempre uguale e queste differenze sembrano influenzare le scelte terapeutiche, i medici devono sforzarsi di classificare le differenti forme di infezione. Tra i vari sistemi in uso forse il più noto è quello proposto per la prima volta nel 1998²³, questa è tuttora la classificazione raccomandata dal *Center for Disease Control and Prevention* degli Stati Uniti (CDC).²⁴ (tabella 4.1)

TABELLA 4.1 Classificazione delle candidiasi vulvovaginali e implicazioni cliniche.	
Tipo di infezione	Implicazioni cliniche
Non complicata	Tutte le terapie hanno un'efficacia simile La scelta del farmaco va personalizzata
Complicata Severa o fattori predisponenti Ricorrente o cronica Candidiasi <i>Non-albicans Candida</i>	Maggiori probabilità di fallimento della terapia a breve termine 50% idiopatica Spesso richiede terapia di mantenimento Maggiore probabilità di fallimento della terapia con azoli

Questa classificazione distingue tra VVC non complicate e VVC complicate. In generale, la VVC non complicata colpisce donne che non hanno fattori predisponenti alle infezioni micotiche, come il diabete o altre condizioni immunosoppressive, sono episodi sporadici (due o meno all'anno), con sintomi lievi o moderati e l'infezione è solitamente causata dalla *C. albicans*. In generale, le donne con VVC non complicata rispondono bene a tutte le terapie disponibili. La VVC complicata solitamente colpisce donne con: 1) infezioni grave, 2) episodi ricorrenti (definiti come tre o più episodi all'anno), 3) patologie come il diabete, immunodepressione/immunosoppressione o 4) infezioni dovute a *Candida non albicans*. In generale, le donne con VVC complicata hanno meno probabilità di rispondere agli schemi terapeutici standard e richiedono un *follow-up* più attento e trattamenti più aggressivi. Tuttavia, è importante sottolineare che le VVC complicate necessitano un approccio individualizzato.

Infezioni severe

I sintomi e i segni correlati alla VVC possono essere valutati in modo semiquantitativo.²⁵ Le donne con forme severe di VVC hanno una maggiore probabilità di non rispondere al trattamento *standard* e si dovrebbe aumentare la durata del trattamento.

Infezioni ricorrenti

L'attuale definizione di RVVC, basata prevalentemente su un consensus di esperti, è di tre o più episodi di VVC diagnosticati nei 12 mesi precedenti. La maggior parte delle donne con RVVC non ha fattori di rischio noti e non sono necessari ulteriori accertamenti. Nella maggior parte dei casi l'agente patogeno responsabile è la *C. albicans*. Le donne con VVC cronica molto probabilmente rappresentano un gruppo a se stante, separato dalle RVVC ma devono essere comunque considerate infezioni complicate.²⁶ Una causa emergente di RVVC è rappresentata da ceppi di *C. albicans* resistenti al fluconazolo.²⁷ È ampiamente riconosciuto che alcune condizioni, tra cui il diabete, le terapie per il diabete come gli inibitori SGLT2 e l'immunosoppressione/immunodepressione aumentano i tassi di colonizzazione e infezione da *Candida spp.*²² L'HIV non è considerato una condizione predisponente poiché le donne HIV-positive e HIV-negative hanno risposte simili al trattamento.²⁸

Infezioni da *Candida non albicans*

In generale, si ritiene che il 90-95% delle VVC sia causato dalla *C. albicans*. Tuttavia, altri lieviti come la *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis* e *Saccharomyces cerevisiae* possono talvolta essere trovati in donne sintomatiche. Non è chiaro se queste specie causino vere e proprie infezioni vulvovaginali, la loro presenza potrebbe semplicemente rappresentare una colonizzazione asintomatica e la causa della sintomatologia potrebbe essere un'altra. In questi casi, l'unico modo per identificarli come agenti patogeni consiste nel trattare la paziente con una terapia mirata e fare una rivalutazione clinica dopo il trattamento.²⁹

4.6

Segni e sintomi

I sintomi ed i segni della VVC possono essere aspecifici. Solitamente le donne con VVC riferiscono perdite biancastre di consistenza anormale, prurito, irritazione e bruciore. A volte è presente anche disuria.³⁰ Se sessualmente attive, possono riferire dispareunia. La manifestazione clinica è solitamente acuta, ma in caso di mancata diagnosi o di resistenza alla terapia antifungina può manifestarsi con infezioni ricorrenti o croniche. Va però sottolineato che questi sintomi possono avere altre cause come infezioni vaginali e dermatite vulvare. La presenza di leucorrea a "ricotta" e prurito, che è presente nel 70-90% delle donne con VVC, aumenta la probabilità di VVC; l'assenza di prurito o di irritazione la rende meno probabile.³¹ All'esame obiettivo le donne con VVC possono presentare eritema delle piccole e grandi labbra e/o a livello vestibolare. (Immagine 4.1)

Può anche essere presente edema e fissurazioni dei genitali esterni. Se il prurito è intenso, possono esserci escoriazioni. (Immagine 4.2)

All'esame con lo speculum può essere presente un enantema vaginale. Si può notare il la leucorrea a placche, che è una secrezione bianca adesiva alle pareti laterali della vagina.³¹ (Immagine 4.3)

Molte donne con VVC sintomatica non hanno segni clinici evidenti.



Figura 4.1 Candidosi vulvovaginale acuta. Selezioni vaginali a ricotta, eritema vulvare ed edema.

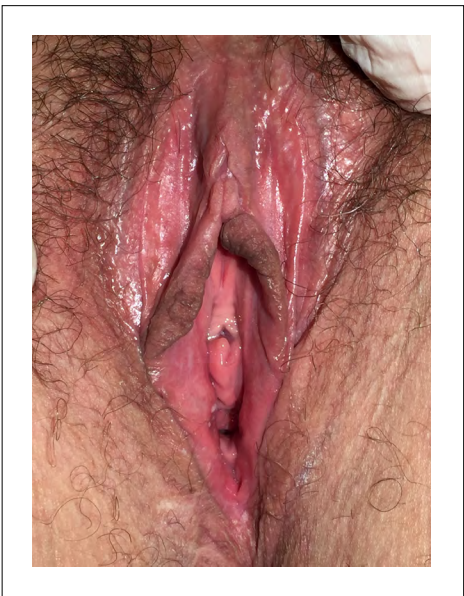


Figura 4.2 Candidiasi vulvovaginale acuta. Eritema e fissurazioni nei solchi interlabiali.

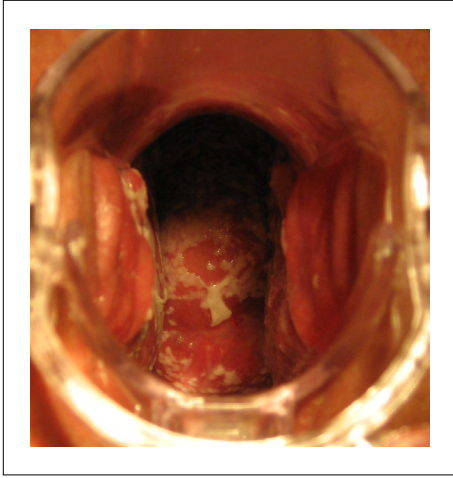


Figura 4.3 Candidosi vulvovaginale acuta. Secrezione biancastra adesiva alle pareti laterali della vagina e alla cervice.

infezioni vaginali effettuata dal personale infermieristico ha mostrato scarsi risultati per la diagnosi della VVC.³³ Pertanto, nei casi in cui le pazienti vengono trattate senza una valutazione medica e senza test diagnostici atti ad escludere altre infezioni e a rilevare la presenza di *Candida*, è importante essere consapevoli dell'alto rischio di incorrere in diagnosi errate.

In generale, a tutte le donne con sintomi vulvovaginali si raccomanda di effettuare test di laboratorio, che consistono nella misurazione del pH vaginale, nell'esecuzione del test dell'o-

Le manifestazioni cliniche possono quindi essere varie, i sintomi e i segni possono interessare la vulva, la vagina o entrambe.

4.7 Diagnosi

Poiché la colonizzazione asintomatica da *Candida spp.* è comune, è necessaria una diagnosi accurata basata su un'adeguata anamnesi e sull'esecuzione di test diagnostici per identificare la presenza dei miceti. Non ricercando il microrganismo aumenta notevolmente il rischio di diagnosi errata. In uno studio condotto su donne che si sono autotratte per una VVC acuta solo il 33,7% aveva esclusivamente la VVC.³² Analogamente, la diagnosi telefonica di

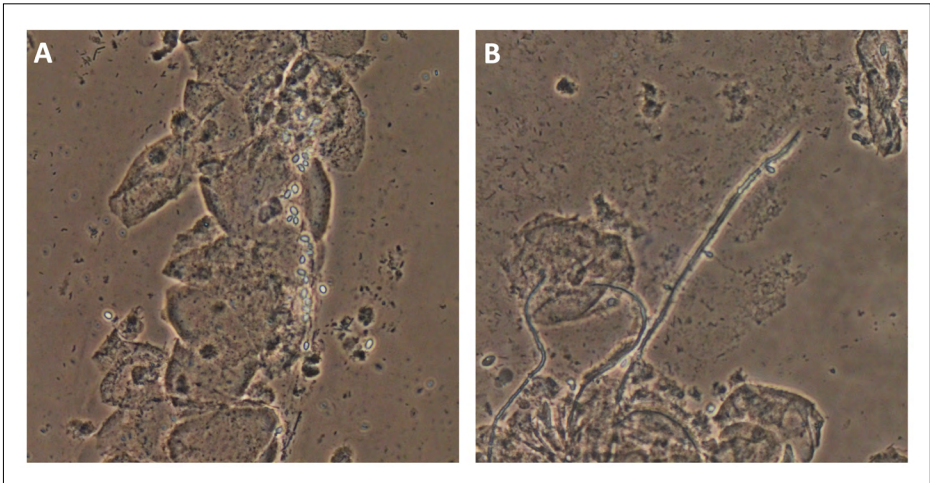


Figura 4.4 Esame microscopia a fresco (400x)

A– Blastospore (colture positive per *C. krusei*) B– Iife e blastospore (colture positive per *C. albicans*)

dore (miscelando le secrezioni vaginali con KOH al 10%) e nell'effettuare esami microscopici delle secrezioni vaginali alle quali viene aggiunta soluzione salina e separatamente KOH al 10% (importante se non si utilizza il contrasto di fase). Nelle donne con VVC il pH sarà spesso normale, il test dell'odore negativo e l'esame microscopico rivelerà la presenza di blastospore, pseudoife o ife o di altri elementi fungini. (Immagini 4.4 e 4.5)

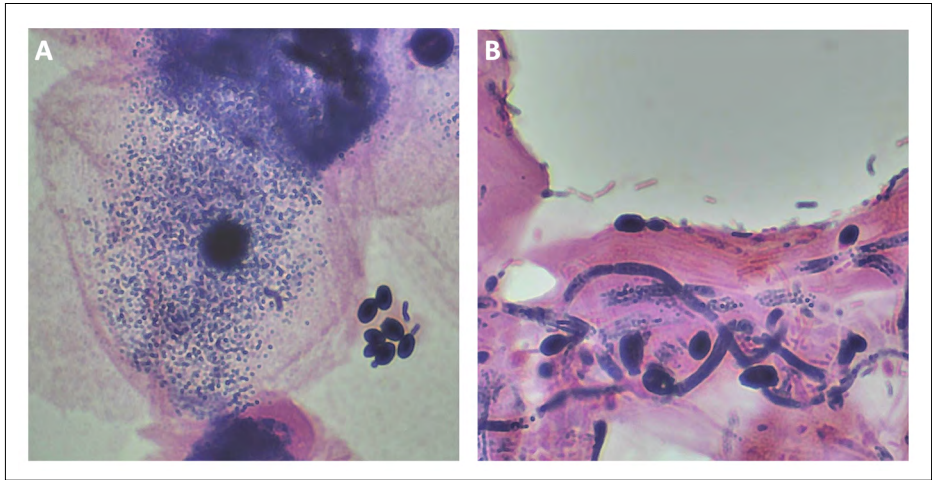


Figura 4.5 Colorazione de GRAM (1000x, obiettivo ad immersione).

A– Blastospore B– Ife e blastospore

La microscopia, che per sua natura è operatore dipendente, presenta due limiti principali: la sottodiagnosi e la sovradiagnosi. In generale, la sensibilità stimata all'esame microscopico è di circa il 56% in caso di ricerca; mentre è ancora inferiore nella pratica clinica.³⁴ E' quindi molto alta la percentuale di falsi positivi, fino al 49%.³⁵ La microscopia a contrasto di fase e i corsi di formazione del personale possono migliorare significativamente l'efficacia diagnostica.³⁶

I test di amplificazione del DNA (NAATs) per la *Candida* sono oggi ampiamente disponibili in commercio e possono essere utilizzati nelle donne sintomatiche. A seconda del paese, questi test possono essere autorizzati dalle autorità sanitarie o essere solo convalidati da un laboratorio locale. In generale, i NAATs sono molto sensibili (>90%) per la *C. albicans*.^{34,37} Per quanto riguarda le specie di *Candida non albicans*, le performances dei NAATs sono difficili da valutare data la bassa incidenza di tali infezioni.^{34,37} Pertanto, se i medici utilizzano i NAATs per diagnosticare le VVC, devono essere consapevoli di tali limiti.

L'esame colturale rimane il *gold standard* diagnostico per le VVC. Nei casi di VVC non complicata la coltura non è necessaria poiché la maggior parte delle pazienti risponde al trattamento. Tuttavia, in caso di VVC complicata la coltura permette di confermare la diagnosi, di riconoscere la specie e di testare le farmaco-resistenze. Bisogna però considerare che i test di sensibilità eseguiti a un pH pari a 7, lo standard per la maggior parte dei laboratori, e che quindi possono fornire risultati molto differenti rispetto ad un pH inferiore come quello vaginale.³⁸ Pertanto i test di sensibilità forniranno solo delle informazioni parziali sui possibili farmaci da utilizzare.

Rispetto all'esame colturale i NAATs sono più facilmente reperibili e molto più rapidi, ma sono solitamente più costosi e possono non identificare le specie di *Candida non-albicans*.

4.8

Trattamento della candidiasi vulvovaginale

Colonizzazione asintomatica

Sebbene la colonizzazione asintomatica rappresenti il primo passo verso lo sviluppo della malattia sintomatica, le pazienti asintomatiche non devono essere sottoposte ai test diagnostici per la VVC e quelle che hanno una coltura positiva o un riscontro occasionale al Pap test non necessitano di alcun tipo di trattamento.³⁹

Candidiasi vulvovaginali non complicate

Gli antifungini azolici sono il trattamento di scelta per le VVC non complicate. Sono disponibili varie formulazioni come creme vaginali, unguenti e ovuli vaginali. Alcune delle opzioni disponibili in commercio a livello internazionale sono riportate nella tabella 4.2; va sottolineato che tale elenco non è esaustivo. I trattamenti più comuni come il clotrimazolo locale, il miconazolo o l'econazolo o la singola dose orale di fluconazolo, risolvono fino all'80-85% dei casi⁴⁰⁻⁴². Gli azoli topici sono ben tollerati, sebbene nell'1-10% dei casi siano stati segnalati effetti collaterali come bruciore vaginale lieve; le reazioni allergiche sono rare.⁴¹ I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) raccomandano anche formulazioni a base di tioconazolo, butaconazolo e terconazolo, che però sono difficilmente reperibili al di fuori degli Stati Uniti. In generale, poiché le varie terapie hanno un'efficacia simile, il trattamento deve essere personalizzato in base alla disponibilità del farmaco, alla tollerabilità, al prezzo e alle preferenze della paziente.

TABELLA 4.2 Terapie disponibili per le pazienti con candidiasi vulvovaginali non complicate. L'elenco non include tutti i farmaci in commercio e non tutti sono disponibili in tutti i paesi.

Terapia topica (sintomi moderati)	
Clotrimazolo	200 mg compressa vaginale, una al giorno (3 giorni) 100 mg compressa vaginale, una al giorno (7 giorni) crema vaginale 1%, 5 g una volta al giorno (7 giorni) 500 mg compresse vaginali, una volta al giorno (1 giorno) crema 1%, una al giorno per 7 giorni
Econazolo	150 mg ovuli vaginali, 2 volte al giorno (1 giorno) 150 mg ovuli vaginali, uno al giorno (3 giorni)
Fenticonazolo	600 mg ovulo vaginale, uno al giorno (1 giorno)
Isoconazolo	150 mg ovuli vaginali, due al giorno (1 giorno) 150 mg ovuli vaginali, uno al giorno (3 giorni) 600 mg ovuli vaginali, uno al giorno (1 giorno)

Alternative terapeutiche (sintomi severi)	
Fluconazolo	150 mg per via orale, monosomministrazione 50 mg per via orale, una al giorno (7–14 giorni) 100 mg per via orale, una al giorno (14 giorni) (se immunocompromessa)
Itraconazolo	100 mg per via orale 2x2 compresse al giorno (1 giorno) 100 mg per via orale 1x2 compresse al giorno (3 giorni)
Nistatina	100,000 unità compresse vaginali (14 giorni) 200,000 unità compresse vaginali (6 giorni)

Candidiasi vulvovaginali ricorrenti da *Candida Albicans*

I trattamenti per le RVVC differiscono da un paese all'altro a seconda delle abitudini, dei settori dominanti nel campo della ricerca e dei protocolli sanitari. Le opzioni terapeutiche per le RVVC comprendono antifungini locali e orali e anche l'acido borico somministrato per via vaginale. Indipendentemente dal trattamento scelto, è fondamentale avere una coltura positiva prima di iniziare qualsiasi terapia. Le colture aiutano nella diagnosi, a determinare la specie dell'organismo infettante e permettono di eseguire i test di sensibilità. Quest'ultimi, tuttavia, non sono correlati all'outcome clinico e il loro risultato dipende dal pH utilizzato per l'esecuzione del test.³⁸

Per le donne con RVVC o VVC croniche da *C. albicans* l'approccio *standard* in molti paesi consiste nell'impostare anche una terapia di mantenimento. Solitamente si somministrano di 150 mg di fluconazolo per via orale ogni tre giorni per tre dosi totali, seguito da 150 mg a settimana per sei mesi. Il 90% delle pazienti risponde a questo schema terapeutico⁴³, e nel 96% dei casi migliora la qualità della vita delle donne.⁴⁴ Tuttavia è raramente curativo e le recidive sono frequenti, uno studio ha rilevato che oltre il 63% delle donne, che avevano completato la terapia di mantenimento, continuava ad avere infezioni ricorrenti.⁴⁵

Recenti studi hanno messo in dubbio la sicurezza del fluconazolo in donne in gravidanza o che ne stiano ricercando una; quindi, al momento si cerca di limitarne l'uso in queste popolazioni (approfondimento paragrafo 4.9). Non bisogna inoltre dimenticare che una piccola percentuale di donne può essere intollerante o allergica al fluconazolo. Esso è anche un potente inibitore del citocromo P450, esistono quindi molte possibili interazioni farmacologiche. Poiché però il dosaggio di mantenimento è molto basso, non è chiaro se queste interazioni siano più che altro teoriche. Inoltre, il fluconazolo può causare un allungamento dell'intervallo QT. Tuttavia, gli effetti sul QT sembrano essere dose-dipendenti e hanno una bassa prevalenza nella popolazione generale.⁴⁶ Nelle donne che non possono assumere il fluconazolo, si può usare in alternativa il clotrimazolo 1% crema 5 grammi per 14 sere, seguiti da 5 grammi per via vaginale due volte a settimana per 6 mesi. Anche questa terapia di mantenimento sembra dare buoni risultati per il trattamento delle RVVC. Indipendentemente dal tipo di terapia di mantenimento, la rivalutazione della paziente dopo l'inizio della terapia, preferibilmente con ripetizione dell'esame colturale, è molto utile al fine di determinare la risposta al trattamento.

Per migliorare l'outcome delle pazienti, possono essere prese in considerazione misure ag-

giuntive. Il trattamento del partner sessuale asintomatico non sembra essere utile.³⁹ Deve essere invece presa in considerazione la rimozione dei contraccettivi intrauterini nelle donne con VVC recidivante o cronica, poiché la *C. albicans* si può localizzare in tale sede, probabilmente a causa della formazione di biofilm sul dispositivo intrauterino.⁴⁷ Dopo la rimozione del dispositivo intrauterino e il trattamento con fluconazolo le eventuali recidive si presentano più tardivamente. In uno studio pilota sulla somministrazione di medrossiprogesterone acetato (MPA) per via orale o a rilascio prolungato alle donne con RVVC, le pazienti hanno riferito una riduzione dei sintomi nel secondo anno di terapia.⁴⁸ Le donne che hanno meno di tre episodi annuali di VVC ma hanno infezioni complicate (ad es. diabetiche con infezione grave), devono essere trattate allo stesso modo delle donne con RVVC. Infine, va sottolineato che le infezioni da *C. albicans* resistenti agli azoli si riscontrano sempre con maggiore frequenza in molti centri di III livello. L'infezione resistente è una chiara definizione clinica; cioè una donna che resta sintomatica e con colture positive durante tutto il trattamento antimicotico. I dati su eventuali terapie alternative sono scarsi.²⁷ Poiché molti ceppi di *Candida spp. non albicans* sono intrinsecamente resistenti agli azoli, i medici dovrebbero considerare altre opzioni terapeutiche (vedi sezione sulla *Candida non albicans*).

Vulvovaginiti da *Candida non albicans*

Quando una donna con sintomi vulvovaginali esegue una coltura che risulta positiva per *Candida non albicans*, i medici devono considerare che i tali sintomi sono spesso aspecifici e le cause spesso sono altre (es. vulvodinia, lichen sclerosus). Si stima infatti che il 50% delle donne con *Candida non albicans* siano asintomatiche.⁴⁹ Pertanto, si raccomanda di prescrivere una terapia solo alle donne sintomatiche senza altra causa identificabile. Il trattamento con azoli è spesso inefficace nelle pazienti con *C. glabrata* sintomatica; nella maggior parte dei casi è necessario utilizzare farmaci composti. Le possibili terapie sono: somministrazione topica di nistatina (100.000 unità per via vaginale ogni notte per un mese), acido borico (600 mg ovuli vaginali ogni sera per tre settimane)⁵⁰ o amfotericina B (50 mg ovuli vaginali ogni sera per due settimane).⁵¹ In caso di infezioni recidivanti si può usare una crema composta contenente 1 grammo di flucitosina e 100 mg di amfotericina, è un gel lubrificante (dose totale di 8 g) da applicare per 14 sere.⁵² La flucitosina è difficile da reperire e in molti paesi è costosa.

C. krusei, *C. tropicalis* e *S. cerevisiae* sono quasi sempre intrinsecamente resistenti al fluconazolo. I trattamenti di scelta nelle pazienti sintomatiche sono: Clotrimazolo topico 100 mg al giorno per due settimane, nistatina⁵³ o acido borico vaginale. L'acido borico vaginale è consigliato in caso di mancata risposta agli azoli.^{29,54} I medici devono essere consapevoli del fatto che l'Agenzia europea per le sostanze chimiche ha emesso un alert sull'uso dell'acido borico, in quanto sembra che possa compromettere la fertilità ed essere teratogeno.⁵⁵ D'altra parte il CDC non segnala alcun problema in merito alla sicurezza dell'acido borico.²⁴ Per questo motivo l'acido borico non è disponibile in molti paesi, nonostante rappresenti spesso la migliore alternativa terapeutica in caso di resistenza agli azoli. Chiaramente è necessario ricercare migliori opzioni terapeutiche per le specie *non albicans* e per le infezioni da *C. albicans* resistenti agli azoli.

4.9

Casi particolari

Bambine prepubere

Si è ipotizzato che i neonati colonizzati da *Candida*, in seguito alla trasmissione materno-neonatale durante il parto vaginale, hanno una maggiore probabilità di sviluppare la candidiasi orale o la dermatite da pannolino durante il primo anno di vita.^{56,57} In questi studi, era stata suggerita una profilassi antimicotica nelle ultime settimane di gravidanza nelle donne con colonizzazione asintomatica, per prevenire la trasmissione al neonato durante il parto. Tuttavia, data la carenza di dati scientifici e la difficoltà nell'eseguire uno screening per identificare le donne gravide colonizzate da *C. albicans*, non si esegue una profilassi nella pratica clinica, tranne in Germania.¹¹ Le ragazze prepuberi, a causa della ridotta estrogenizzazione della vagina, hanno una bassa probabilità di essere colonizzate dalla *Candida spp.* e di avere una VVC sintomatica.¹⁴ Anche se è possibile avere delle colture positive nelle ragazze prepuberi con sintomi vulvovaginali, nella maggioranza dei casi non si tratta di VVC e il trattamento antifungino non sarebbe d'aiuto.

Gravidanza

La gravidanza è un fattore di rischio per lo sviluppo di VVC, probabilmente a causa delle modificazioni gravidiche, tra cui l'aumento dei livelli di estrogeni, l'aumento del glicogeno vaginale e le alterazioni del sistema immunitario. Durante la gravidanza è raccomandata la terapia con azoli topici, preferibilmente il clotrimazolo. Secondo i dati presenti in letteratura sarebbe utile prolungare la terapia per 7-14 giorni. In gravidanza si dovrebbe evitare l'utilizzo di acido boricco poiché mancano dati sulla sicurezza. Un'alternativa efficace e ben tollerata, nei paesi in cui è disponibile, è rappresentata dal dequalinio cloruro.⁵⁸⁻⁶⁰

L'utilizzo del fluconazolo per via orale si può associare a malformazioni quali la trasposizione dei grandi vasi e palatoschisi, nonché ad aborti spontanei. Lo *US National Birth Defects Prevention Study* ha condotto uno studio su 43.257 donne e ha trovato un'associazione significativa tra l'uso di basse dosi di fluconazolo durante il primo trimestre e l'incidenza della labio-palatoschisi e la trasposizione dei grandi vasi;⁶¹ risultati simili sono stati ottenuti in uno studio danese e in uno canadese.^{62,63} Pertanto, il fluconazolo per via orale non è raccomandato all'inizio della gravidanza.

Non è ancora chiaro se il trattamento della VVC possa migliorare gli outcome della gravidanza. Sebbene alcuni studi suggeriscano che la colonizzazione da *C. albicans* sia associata ad un aumento del rischio di parto pretermine e uno studio prospettico randomizzato abbia indicato una possibile correlazione tra il trattamento con clotrimazolo e la riduzione del rischio di parto pretermine, ad oggi i dati sono insufficienti per raccomandare lo screening o il trattamento della VVC in donne gravide asintomatiche.^{64,65} Sono necessari ulteriori studi per capire se esiste una correlazione tra VVC e *outcome* della gravidanza.

Postpartum e donne in allattamento

In generale, le donne con VVC sintomatica nel postpartum o in allattamento possono essere trattate allo stesso modo delle donne sane. Il fluconazolo è considerato sicuro.

Menopausa

In generale, poiché gli estrogeni sono associati alla VVC sintomatica, le donne in menopausa hanno meno probabilità di contrarre la VVC.⁶⁶ Le donne in menopausa che assumono una terapia ormonale sostitutiva hanno un maggior rischio di contrarre la VVC e di avere infezioni recidivanti.⁶⁷

Immunosoppressione

Le donne con deficit immunitari hanno maggiori probabilità di essere colonizzate dalla candida e meno probabilità di eliminare il patogeno. Pertanto, si deve prolungare la durata della terapia e si deve eseguire un *follow-up* per controllare l'efficacia del trattamento.

4.10

Prospettive future

Le attuali linee guida raccomandano l'utilizzo del fluconazolo per il trattamento delle RVVC, ma vi è la necessità di trovare migliori opzioni terapeutiche a causa della sempre crescente farmaco resistenza. Stanno per essere immessi in commercio nuovi farmaci che possono modificare gli attuali schemi terapeutici. Per il trattamento della VVC acuta è stato recentemente approvato negli USA l'utilizzo dell'Ibrexafungerp, in mono o doppia somministrazione. È un farmaco che si assume per via orale e agisce sulla parete cellulare anziché sulla membrana cellulare (il bersaglio degli azoli), al momento non è disponibile in Europa. Gli studi ipotizzano che sia efficace come una dose di fluconazolo.⁶⁸ Il suo utilizzo e il suo dosaggio per il trattamento delle RVVC e delle infezioni resistenti restano da chiarire. L'oteseconazolo si è invece dimostrato efficace per il trattamento della RVVC causata dalla *C. albicans*. In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su donne con RVVC, le pazienti trattate con VT-1161 ad alte o basse dosi per 12 o 24 settimane, hanno mostrato dopo 48 settimane tassi di recidiva notevolmente inferiori rispetto a quelle trattate con placebo (4 vs. 52%).⁶⁹ L'oteseconazolo sta per essere approvato in Europa ed è stato recentemente approvato dalla FDA negli Stati Uniti. Tuttavia, l'FDA raccomanda di non usarlo in donne in età fertile a causa del riscontro di anomalie oculari nella prole dei ratti esposti a tale farmaco durante la gravidanza e una finestra di esposizione al farmaco di 690 giorni, questo potrebbe limitare drasticamente il suo uso. Nessuno dei due farmaci è approvato per l'uso in gravidanza. In alternativa ai farmaci antifungini, in uno studio di fase 2 si è visto che la vaccinazione contro la *C. albicans* può ridurre la frequenza dei VVC sintomatiche fino a 12 mesi, ma solo in un sottogruppo di donne di età inferiore ai 40 anni.⁷⁰

Al di là della necessità di trovare nuove terapie, restano irrisolte molte importanti questioni nell'ambito della ricerca. Restano molti dubbi sui meccanismi fisiopatologici, come i fattori

di virulenza o di adesione della *Candida spp.*, che hanno un ruolo patogenetico, o sulle ragioni che rendono alcune donne maggiormente predisposte a contrarre la VVC. Tecniche diagnostiche rapide, semplici e precise, preferibilmente autotest, migliorerebbero notevolmente il trattamento di queste pazienti. Infine, per ottimizzare la gestione della paziente è importante capire il ruolo dei farmaci immunomodulatori e come influiscono sulla risposta all'infezione.

Nonostante ciò, va sottolineato che il nostro stato di conoscenze attuale può spesso portare a risultati eccellenti e alla soddisfazione della paziente trattata.

Raccomandazioni

Raccomandazioni	Qualità delle evidenze	Forza delle raccomandazioni
Per le donne con candidosi vulvovaginale ricorrente non è raccomandata la valutazione e il trattamento di una causa intestinale o del partner.	1a	A
I medici dovrebbero classificare la candidiasi in complicata o non complicata, in base alla gravità.	5	D
La colonizzazione asintomatica non necessita di trattamento.	2a	B
Non sono raccomandati l'autodiagnosi o la diagnosi empirica.	2b	B
La misurazione del pH, il test dell'odore e la microscopia a fresco sono raccomandati per la valutazione delle pazienti con possibile candidiasi vulvovaginale.	3a	B
I NAAT possono essere usati nelle donne sintomatiche per la diagnosi di candidiasi vulvovaginali.	1a	A
L'esame colturale è il <i>gold standard</i> per la conferma diagnostica delle candidiasi vulvovaginali.	1a	A
L'esame colturale non è necessario per la diagnosi di candidiasi vulvovaginali non complicate.	5	D
L'esame colturale è raccomandato nelle donne con sospetta candidiasi vulvovaginale complicata.	5	D
Deve essere preso in considerazione il test di sensibilità in caso di sospetta resistenza ai farmaci.	5	D
Gli antifungini azolici (clotrimazolo, miconazolo, econazolo topici o fluconazolo per os in monosomministrazione) rappresentano il trattamento di scelta per le candidiasi vulvovaginali non complicate.	1a	A
Nelle candidiasi vulvovaginali ricorrenti, prima di iniziare il trattamento terapeutico, è necessario eseguire l'esame colturale.	2b	B
Nelle candidiasi vulvovaginali ricorrenti non sono necessari i test di sensibilità prima di iniziare il trattamento terapeutico.	5	D
Nelle candidiasi vulvovaginali ricorrenti il regime terapeutico raccomandato è fluconazolo per via orale 150 mg ogni 3 giorni (3 dosi totali), seguito da 150 mg per via vaginale una volta a settimana per sei mesi.	1a	A

Nelle candidiasi vulvovaginali ricorrenti, nel caso in cui non si possa usare il fluconazolo, si può utilizzare clotrimazolo crema 1% 5 g la sera per 14 giorni seguita da 5 g vag due volte a settimana per sei mesi.	1a	A
Per migliorare l'outcome delle pazienti si può considerare in aggiunta l'utilizzo di terapie ausiliarie.	5	D
Nelle donne con candidiasi vulvovaginali croniche o ricorrenti va presa in considerazione la rimozione di contraccettivi intrauterini.	4	C
Nelle candidiasi vulvovaginali ricorrenti va preso in considerazione l'utilizzo del medrossiprogesterone acetato.	5	D
Le donne con candidiasi vulvovaginali complicate ma che hanno meno di tre episodi annuali devono essere trattate come le pazienti con candidosi vulvovaginale ricorrente.	1b	A
Nelle donne sintomatiche con infezione da <i>Candida non albicans</i> , bisogna prescrivere una terapia solo se non vengono identificate altre cause.	5	D
Per <i>Candida glabrata</i> most si raccomanda di utilizzare più di un farmaco per il trattamento.	4	C
Nelle donne sintomatiche con <i>Candida krusei</i> , <i>C. tropicalis</i> o <i>Saccharomyces cerevisiae</i> il trattamento di scelta è il clotrimazolo topico 100 mg al giorno per 2 settimane o nistatina o acido borico.	4	C
Nonostante alcuni dubbi sulla sicurezza del farmaco al momento la terapia di scelta nelle infezioni resistenti agli azoli è rappresentata dall'acido borico per via vaginale.	4	C
Durante la gravidanza si raccomanda di prolungare la durata del trattamento, solitamente con azoli topici, preferibilmente clotrimazolo.	1a	A
L'acido borico non deve essere usato in gravidanza.	5	D
Il fluconazolo per via orale non è raccomandato in caso di gravidanza iniziale.	1a	A
Nelle donne in allattamento con candidiasi vulvovaginale sintomatica il trattamento è uguale a quello delle donne sane, si può usare anche il fluconazolo.	1b	A
Le donne immunodepresse con candidiasi vulvovaginale dovrebbero assumere i farmaci per più tempo ed essere monitorate per assicurarsi che il trattamento sia efficace.	5	D
L'ibrexafungerp e l'oteseconazolo sono dei nuovi farmaci che potrebbero cambiare le strategie terapeutiche nel futuro ma sono controindicati nelle donne in gravidanza o nelle donne che ricercano gravidanza nel breve (ibrexafungerp) o nel lungo (oteseconazolo) periodo.	1b	A

Bibliografia

1. Rolo, J.; Faria-Gonçalves, P.; Barata, T.; Oliveira, A. S.; Gaspar, C.; Ferreira, S. S.; Palmeira-de-Oliveira, R.; Martinez-de-Oliveira, J.; Costa-de-Oliveira, S.; Palmeira-de-Oliveira, A., Species Distribution and Antifungal Susceptibility Profiles of Isolates from Women with Nonrecurrent and Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *Microb Drug Resist* 2021, 27, (8), 1087-1095.
2. Sasani, E.; Rafat, Z.; Ashrafi, K.; Salimi, Y.; Zandi, M.; Soltani, S.; Hashemi, F.; Hashemi, S. J., Vulvovaginal candidiasis in Iran: A systematic review and meta-analysis on the epidemiology, clinical manifestations, demographic characteristics, risk factors, etiologic agents and laboratory diagnosis. *Microb Pathog* 2021, 154, 104802.

3. Sherrard, J.; Wilson, J.; Donders, G.; Mendling, W.; Jensen, J. S., 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS* 2018, 29, (13), 1258-1272.
4. Sobel, J. D., Genital candidiasis. *Medicine* 2014, 42, (7), 364-368.
5. Gharehbolagh, S. A.; Fallah, B.; Izadi, A.; Ardestani, Z. S.; Malekifar, P.; A, M. B.; Mahmoudi, S., Distribution, antifungal susceptibility pattern and intra-Candida albicans species complex prevalence of Candida africana: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020, 15, (8), e0237046.
6. Borman, A. M.; Johnson, E. M., Name Changes for Fungi of Medical Importance, 2018 to 2019. *J Clin Microbiol* 2021, 59, (2).
7. Yano, J.; Peters, B. M.; Noverr, M. C.; Fidel, P. L., Jr., Novel Mechanism behind the Immunopathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis: "Neutrophil Anergy". *Infect Immun* 2018, 86, (3).
8. De Bernardis, F.; Graziani, S.; Tirelli, F.; Antonopoulou, S., Candida vaginitis: virulence, host response and vaccine prospects. *Med Mycol* 2018, 56, (suppl_1), 26-31.
9. Swidsinski, A.; Guschin, A.; Tang, Q.; Dörfel, Y.; Verstraalen, H.; Tertychnyy, A.; Khayrullina, G.; Luo, X.; Sobel, J. D.; Jiang, X., Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 220, (1), 91.e1-91.e8.
10. Oliveira, A. S.; Rolo, J.; Gaspar, C.; Palmeira de Oliveira, R.; Martinez de Oliveira, J.; Palmeira de Oliveira, A., Allergic vulvovaginitis: a systematic literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2022, 306, (3), 593-622.
11. Farr, A.; Effendy, I.; Frey Tirri, B.; Hof, H.; Mayser, P.; Petricevic, L.; Ruhnke, M.; Schaller, M.; Schaefer, A. P. A.; Sustr, V.; Willinger, B.; Mendling, W., Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses* 2021, 64, (6), 583-602.
12. Drell, T.; Lillsaar, T.; Tummelleht, L.; Simm, J.; Aaspõllu, A.; Väin, E.; Saarma, I.; Salumets, A.; Donders, G. G.; Metsis, M., Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women. *PLoS One* 2013, 8, (1), e54379.
13. Foxman, B.; Muraglia, R.; Dietz, J. P.; Sobel, J. D.; Wagner, J., Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis* 2013, 17, (3), 340-5.
14. Dennerstein, G. J.; Ellis, D. H., Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001, 41, (3), 326-8.
15. Benedict, K.; Lyman, M.; Jackson, B. R., Possible misdiagnosis, inappropriate empiric treatment, and opportunities for increased diagnostic testing for patients with vulvovaginal candidiasis-United States, 2018. *PLoS One* 2022, 17, (4), e0267866.
16. Hurley, R., Candidal vaginitis. *Proc R Soc Med* 1977, 70 Suppl 4, (Suppl 4), 1-2.
17. Blostein, F.; Levin-Sparenberg, E.; Wagner, J.; Foxman, B., Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol* 2017, 27, (9), 575-582.e3.
18. Denning, D. W.; Kneale, M.; Sobel, J. D.; Rautemaa-Richardson, R., Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2018, 18, (11), e339-e347.
19. Aballá, S.; Guelfucci, F.; Wagner, J.; Khemiri, A.; Dietz, J. P.; Sobel, J.; Toumi, M., Subjective health status and health-related quality of life among women with Recurrent Vulvovaginal Candidosis (RVVC) in Europe and the USA. *Health Qual Life Outcomes* 2013, 11, 169.
20. Zhu, Y. X.; Li, T.; Fan, S. R.; Liu, X. P.; Liang, Y. H.; Liu, P., Health-related quality of life as measured with the Short-Form 36 (SF-36) questionnaire in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Health Qual Life Outcomes* 2016, 14, 65.
21. Shukla, A.; Sobel, J. D., Vulvovaginitis Caused by Candida Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep* 2019, 21, (11), 44.
22. Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.; Fung, A.; Mayer, C.; Capuano, G.; Ways, K.; Usiskin, K., Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2014, 30, (6), 1109-19.
23. Sobel, J. D.; Faro, S.; Force, R. W.; Foxman, B.; Ledger, W. J.; Nyirjesy, P. R.; Reed, B. D.; Summers, P. R., Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178, (2), 203-11.
24. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
25. Sobel, J. D.; Kapernick, P. S.; Zervos, M.; Reed, B. D.; Hooton, T.; Soper, D.; Nyirjesy, P.; Heine, M. W.; Willems, J.; Panzer, H.; Wittes, H., Treatment of complicated Candida vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185, (2), 363-9.
26. Hong, E.; Dixit, S.; Fidel, P. L.; Bradford, J.; Fischer, G., Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition. *J Low Genit Tract Dis* 2014, 18, (1), 31-8.
27. Sobel, J. D.; Sobel, R., Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant Candida species. *Expert Opin Pharmacother* 2018, 19, (9), 971-977.
28. Pappas, P. G.; Kauffman, C. A.; Andes, D. R.; Clancy, C. J.; Marr, K. A.; Ostrosky-Zeichner, L.; Reboli, A. C.; Schuster, M. G.; Vazquez, J. A.; Walsh, T. J.; Zaoutis, T. E.; Sobel, J. D., Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016, 62, (4), e1-50.

29. Powell, A. M.; Gracely, E.; Nyirjesy, P., Non-albicans Candida Vulvovaginitis: Treatment Experience at a Tertiary Care Vaginitis Center. *J Low Genit Tract Dis* 2016, 20, (1), 85-9.
30. Eckert, L. O.; Hawes, S. E.; Stevens, C. E.; Koutsky, L. A.; Eschenbach, D. A.; Holmes, K. K., Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol* 1998, 92, (5), 757-65.
31. Anderson, M. R.; Klink, K.; Cohnsren, A., Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004, 291, (11), 1368-79.
32. Ferris, D. G.; Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.; Soper, D.; Pavletic, A.; Litaker, M. S., Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 2002, 99, (3), 419-25.
33. Allen-Davis, J. T.; Beck, A.; Parker, R.; Ellis, J. L.; Polley, D., Assessment of vulvovaginal complaints: accuracy of telephone triage and in-office diagnosis. *Obstet Gynecol* 2002, 99, (1), 18-22.
34. Schwebke, J. R.; Gaydos, C. A.; Nyirjesy, P.; Paradis, S.; Kodosi, S.; Cooper, C. K., Diagnostic Performance of a Molecular Test versus Clinician Assessment of Vaginitis. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (6).
35. Ledger, W. J.; Polanczky, M. M.; Yih, M. C.; Jeremias, J.; Tolbert, V.; Witkin, S. S., Difficulties in the Diagnosis of Candida Vaginitis. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2000, 9, (2), 66-69.
36. Donders, G. G.; Marconi, C.; Bellen, G.; Donders, F.; Michiels, T., Effect of short training on vaginal fluid microscopy (wet mount) learning. *J Low Genit Tract Dis* 2015, 19, (2), 165-9.
37. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Aguiar, T.; Saldanha, C.; Sousa, C., Clinical validation of a new molecular test (Seegene Allplex™ Vaginitis) for the diagnosis of vaginitis: a cross-sectional study. *Bjog* 2021, 128, (8), 1344-1352.
38. Danby, C. S.; Boikov, D.; Rautema-Richardson, R.; Sobel, J. D., Effect of pH on in vitro susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 antifungal agents and implications for clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56, (3), 1403-6.
39. Sobel, J. D., Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007, 369, (9577), 1961-71.
40. Pitsouni, E.; Iavazzo, C.; Falagas, M. E., Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198, (2), 153-60.
41. Mendling, W.; Krauss, C.; Fladung, B., A clinical multicenter study comparing efficacy and tolerability of topical combination therapy with clotrimazole (Canesten, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan) in vulvovaginal mycoses. *Mycoses* 2004, 47, (3-4), 136-42.
42. Nurbhai, M.; Grimshaw, J.; Watson, M.; Bond, C.; Mollison, J.; Ludbrook, A., Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev* 2007, (4), Cd002845.
43. Sobel, J. D.; Wiesenfeld, H. C.; Martens, M.; Danna, P.; Hooton, T. M.; Rompalo, A.; Sperling, M.; Livengood, C., 3rd; Horowitz, B.; Von Thron, J.; Edwards, L.; Panzer, H.; Chu, T. C., Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004, 351, (9), 876-83.
44. Nguyen, Y.; Lee, A.; Fischer, G., Quality of life in patients with chronic vulvovaginal candidiasis: A before and after study on the impact of oral fluconazole therapy. *Australas J Dermatol* 2017, 58, (4), e176-e181.
45. Couss, T.; Sobel, J. D.; Smith, K.; Nyirjesy, P., Long-Term Outcomes of Women With Recurrent Vulvovaginal Candidiasis After a Course of Maintenance Antifungal Therapy. *J Low Genit Tract Dis* 2018, 22, (4), 382-386.
46. Berger, F. A.; Monadian, N.; de Groot, N. M. S.; Santbergen, B.; van der Sijs, H.; Becker, M. L.; Broers, A. E. C.; van Gelder, T.; van den Bemt, P., QTc prolongation during ciprofloxacin and fluconazole combination therapy: prevalence and associated risk factors. *Br J Clin Pharmacol* 2018, 84, (2), 369-378.
47. Cakiroglu, Y.; Caliskan, S.; Doger, E.; Ozcan, S.; Caliskan, E., Does removal of CU-IUD in patients with biofilm forming candida really maintain regression of clinical symptoms? *J Obstet Gynaecol* 2015, 35, (6), 600-3.
48. Špaček, J.; Kestřánek, J.; Jílek, P.; Leško, D.; Plucnarová, S.; Buchta, V., Comparison of two long-term gestagen regimens in the management of recurrent vulvovaginal candidiasis: A pilot study. *Mycoses* 2017, 60, (4), 260-265.
49. Kennedy, M. A.; Sobel, J. D., Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans Candida Species: New Insights. *Curr Infect Dis Rep* 2010, 12, (6), 465-70.
50. Sobel, J. D.; Chaim, W.; Nagappan, V.; Leaman, D., Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 189, (5), 1297-300.
51. Phillips, A. J., Treatment of non-albicans *Candida* vaginitis with amphotericin B vaginal suppositories. *Am J Obstet Gynecol* 2005, 192, (6), 2009-12; discussion 2012-3.
52. White, D. J.; Habib, A. R.; Vanthuynne, A.; Langford, S.; Symonds, M., Combined topical flucytosine and amphotericin B for refractory vaginal *Candida glabrata* infections. *Sex Transm Infect* 2001, 77, (3), 212-3.
53. Singh, S.; Sobel, J. D.; Bhargava, P.; Boikov, D.; Vazquez, J. A., Vaginitis due to *Candida krusei*: epidemiology, clinical aspects, and therapy. *Clin Infect Dis* 2002, 35, (9), 1066-70.
54. Sobel, J. D.; Suprapaneni, S., Candida parapsilosis Vaginal Infection—a New Site of Azole Drug Resistance. *Curr Infect Dis Rep* 2018, 20, (11), 43.

55. Felix, T. C.; de Brito Röder, D. V. D.; Dos Santos Pedroso, R., Alternative and complementary therapies for vulvovaginal candidiasis. *Folia Microbiol (Praha)* 2019, 64, (2), 133-141.
56. Blaschke-Hellmessen, R., [Epidemiological studies of the occurrence of yeasts in children and their mothers]. *Mykosen* 1968, 11, (9), 611-6.
57. Schnell, J. D., Epidemiology and the prevention of peripartur mycoses. *Chemotherapy* 1982, 28 Suppl 1, 66-72.
58. Mendling, W.; Weissenbacher, E. R.; Gerber, S.; Prasauskas, V.; Grob, P., Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 293, (3), 469-84.
59. Frey Tirri, B., Antimicrobial topical agents used in the vagina. *Curr Probl Dermatol* 2011, 40, 36-47.
60. Della Casa, V.; Noll, H.; Gonser, S.; Grob, P.; Graf, F.; Pohlig, G., Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections. *Arzneimittelforschung* 2002, 52, (9), 699-705.
61. Howley, M. M.; Carter, T. C.; Browne, M. L.; Romitti, P. A.; Cunniff, C. M.; Druschel, C. M., Fluconazole use and birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Obstet Gynecol* 2016, 214, (5), 657.e1-9.
62. Mølgaard-Nielsen, D.; Svanström, H.; Melbye, M.; Hviid, A.; Pasternak, B., Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. *JAMA* 2016, 315, (1), 58-67.
63. Bérard, A.; Sheehy, O.; Zhao, J. P.; Gorgui, J.; Bernatsky, S.; de Moura, C. S.; Abrahamowicz, M., Associations between low- and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies. *Cmaj* 2019, 191, (7), E179-e187.
64. Farr, A.; Kiss, H.; Holzer, I.; Husslein, P.; Haggmann, M.; Petricevic, L., Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015, 94, (9), 989-96.
65. Holzer, I.; Farr, A.; Kiss, H.; Haggmann, M.; Petricevic, L., The colonization with *Candida* species is more harmful in the second trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2017, 295, (4), 891-895.
66. Nyirjesy, P.; Leigh, R. D.; Mathew, L.; Lev-Sagie, A.; Culhane, J. F., Chronic vulvovaginitis in women older than 50 years: analysis of a prospective database. *J Low Genit Tract Dis* 2012, 16, (1), 24-9.
67. Fischer, G.; Bradford, J., Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *J Low Genit Tract Dis* 2011, 15, (4), 263-7.
68. Schwabke, J. R.; Sobel, R.; Gersten, J. K.; Sussman, S. A.; Lederman, S. N.; Jacobs, M. A.; Chappell, B. T.; Weinstein, D. L.; Moffett, A. H.; Azie, N. E.; Angulo, D. A.; Harriott, I. A.; Borroto-Esoda, K.; Ghannoum, M. A.; Nyirjesy, P.; Sobel, J. D., Ibrexafungerp Versus Placebo for Vulvovaginal Candidiasis Treatment: A Phase 3, Randomized, Controlled Superiority Trial (VANISH 303). *Clin Infect Dis* 2022, 74, (11), 1979-1985.
69. Brand, S. R.; Degenhardt, T. P.; Person, K.; Sobel, J. D.; Nyirjesy, P.; Schotzinger, R. J.; Tavakkol, A., A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of orally administered VT-1161 in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2018, 218, (6), 624.e1-624.e9.
70. Edwards, J. E., Jr.; Schwartz, M. M.; Schmidt, C. S.; Sobel, J. D.; Nyirjesy, P.; Schodel, F.; Marchus, E.; Lizakowski, M.; DeMontigny, E. A.; Hoeg, J.; Holmberg, T.; Cooke, M. T.; Hoover, K.; Edwards, L.; Jacobs, M.; Sussman, S.; Augenbraun, M.; Drusano, M.; Yeaman, M. R.; Ibrahim, A. S.; Filler, S. G.; Hennessey, J. P., Jr., A Fungal Immunotherapeutic Vaccine (NDV-3A) for Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis-A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2018, 66, (12), 1928-1936.

TRICHOMONIASI

(ordine alfabetico)

Patricia Kissinger
Christina Muzny
Colleen K. Stockdale

5

5.1

Introduzione

Si stima che il *Trichomonas vaginalis* sia l'infezione non virale a trasmissione sessuale (IST) più comune e curabile nel mondo.¹ È associata a molteplici esiti negativi per la salute tra cui eventi avversi alla nascita,² aumento del rischio di acquisizione e trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e altre IST,³⁻⁵ malattia infiammatoria pelvica (PID),^{6,7} infertilità,^{8,9} e cancro del collo dell'utero.¹⁰ Esiste una disparità sanitaria drammatica per l'infezione da *T. vaginalis*, in quanto le afroamericane hanno una probabilità significativamente maggiore di contrarre l'infezione rispetto alle persone di altre razze.¹¹ Per le donne sieropositive esiste la raccomandazione di screening della Tricomoniasi ogni 12 mesi,¹² ma in generale non esistono programmi di screening, sorveglianza o controllo per questa infezione. Per questa carenza da parte della sanità pubblica, l'infezione da *T. vaginalis* è spesso considerata un'IST "trascurata".¹³ Questo capitolo esamina l'eziologia, la fisiopatologia, l'epidemiologia, le manifestazioni cliniche, la diagnosi e le raccomandazioni per il trattamento di questa infezione ormai diffusa.

5.2

Eziologia e fisiopatologia

La Tricomoniasi è causata dall'agente patogeno parassita *T. vaginalis*, che infetta principalmente l'epitelio squamoso del tratto genitale e causa danni alle cellule epiteliali dell'ospite. (Figura 5.1)

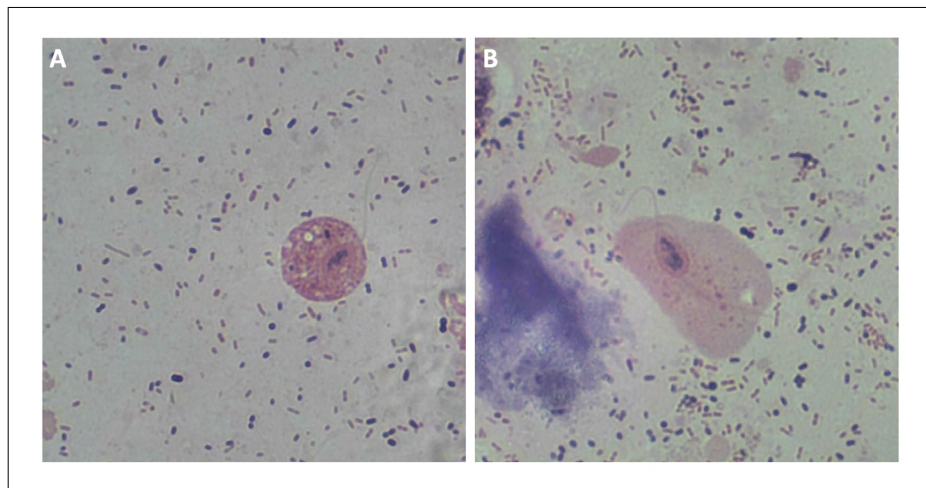


Figura 5.1 A e B– Trichomonas visti con la colorazione di Gram (1000x, immersione in olio)

In genere il parassita attacca il tratto genitale inferiore femminile (vagina, uretra ed endocervice), l'uretra e la prostata maschile. La trasmissione è tra esseri umani che rappresentano l'unico ospite naturale conosciuto per questo parassita.^{14,15} Sebbene sia stata occasionalmente segnalata la trasmissione tramite fomiti,¹⁶⁻¹⁹ il parassita si trasmette principalmente per contatto sessuale.²⁰ Sulla base di studi *in vitro*, il suo periodo di incubazione è di 4-28 giorni.²¹ *T. vaginalis* non sopravvive all'ambiente esterno, ma è stato identificato al di fuori del corpo umano in ambienti caldi e umidi (ad esempio asciugamani umidi) per >3 ore.¹⁶ Ha un proprio microbiota, che ospita due specie di *Mycoplasma* e un virus a doppio filamento di RNA, il *T. vaginalis* virus (TVV), che può contribuire alla sua patogenesi.^{22,23} Dei quattro virus TVV conosciuti, TVV1 e TVV2 sono i virus principali responsabili dei sintomi genitali,²⁴ TVV2 e TVV3 esprimono in superficie una proteina immunogena P270 (associata alla citotossicità, alla citoaderenza e all'evasione immunitaria dell'ospite);²⁵ mentre non è ancora stato chiarito il ruolo del virus TVV4. Tuttavia, in uno studio clinico, su 355 isolati di *T. vaginalis* in donne statunitensi, cui il 40% è risultato positivo al TVV, non c'è stata alcuna associazione tra la positività al TVV e i sintomi genitali, le infezioni o la resistenza al metronidazolo, suggerendo che il TVV può essere un commensale del *T. vaginalis*.²⁶

L'infezione da *T. vaginalis* è più frequente nelle donne rispetto agli uomini, questo per la diversa anatomia del tratto genitale femminile,²⁷⁻³¹ per la maggior risoluzione spontanea negli uomini (circa nel 36-69% dei casi)^{32,33} e per una minore efficacia dei test diagnostici negli uomini asintomatici.^{11,29,34,35}

In particolare, il *T. vaginalis* può persistere per lunghi periodi di tempo nell'apparato genitale femminile (mesi o anni),³⁶ mentre in quello maschile la persistenza è più breve. Questo sembra essere dovuto alla maggiore disponibilità di ferro, un nutriente essenziale per il parassita.^{15,31,37-40} Inoltre, il sangue mestruale crea un ricco terreno di crescita che, se combinato con l'alta concentrazione di ferro durante le mestruazioni, favorisce l'adesione vaginale e la successiva crescita del parassita.^{27,28}

5.3

Prevalenza ed epidemiologia

Pur non essendo un'IST soggetta a denuncia, le stime globali indicano che vi sono 156 milioni di nuovi casi all'anno¹, fra donne e uomini. Inoltre, la prevalenza globale della infezione da *T. vaginalis* tra le donne (5,3%) è superiore a quella della Chlamidya (3,8%), della Gonorrea e della Sifilide (0,5%) combinate.¹ Negli Stati Uniti, in un recente studio di popolazione, la prevalenza di *T. vaginalis* mediante test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) nelle urine era dell'1,8% nelle donne e dello 0,5% negli uomini.¹¹ La prevalenza è 4 volte superiori negli afroamericani rispetto alle altre etnie, segno di una drammatica disparità sanitaria.¹¹ A differenza di molte IST, la prevalenza di *T. vaginalis* è più elevata nell'età avanzate, con tassi che variano dallo 0,2 al 21,4% tra le persone di età superiore ai 45 anni.⁴¹ Anche diversi studi di popolazione hanno rilevato che i tassi di *T. vaginalis* sono più alti tra gli individui con più di 25 anni.⁴² La prevalenza di *T. vaginalis* uretrale negli uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini è estremamente bassa o inesistente. Sebbene la *T. vaginalis* extragenitale (orale, rettale) si manifesti occasionalmente, è molto meno comune dell'infezione genitale,^{44,45} e il test non è raccomandato

5.4

Fattori di rischio

La Tabella 5.1 elenca i fattori di rischio comuni per l'infezione da *T. vaginalis*. Sebbene presente in tutte le etnie,¹¹ l'infezione è più comune nelle donne afroamericane, in individui che adottano comportamenti sessuali ad alto rischio, tra cui l'alto numero di partner sessuali,^{46,47} l'utilizzo scorretto del preservativo, l'abuso di droghe illecite,⁴⁶ rapporti sessuali con partner che fanno

TABELLA 5.1 Fattori di rischio per l'infezione da *T. Vaginalis*, vaginosi batterica e HIV

Età avanzata
Etnia Afro-Americana
Partners sessuali
Coitarca precoce
Sesso femminile
Uso inappropriato del condom
Uso illecito di droghe
Condizioni socio-culturali degradate
Povertà
Concomitante vaginosi batterica/infezione da HIV
Scarsa educazione scolastica
Sesso transazionale
Sesso con partners che fanno uso di droghe illecite

uso di droghe illecite,^{29,46,48,49} e sesso transazionale.⁵⁰⁻⁵³ Altri fattori di rischio sono il coitarca precoce,⁵⁴ l'età avanzata,^{29,48,55} condizioni socio-economiche disagiate,^{56,57} basso livello di istruzione scolastica,¹¹ e standard di vita sotto il livello di povertà nazionale.^{12,47}

Le donne con vaginosi batterica (BV) sono a maggior rischio di contrarre l'infezione da *T. vaginalis*.^{12,20,58} La disbiosi vaginale è stata associata ad un aumento della patogenicità di *T. vaginalis*,⁵⁹ ma non è chiaro se la presenza di BV interferisca con il trattamento di *T. vaginalis*. In due studi randomizzati e controllati (RCT), è stato riscontrato che la BV aumenta il fallimento della terapia con metronidazolo nelle donne infette da HIV⁶⁰ ma non in quelle sieronegative.⁶¹ Questa differenza può essere dovuta alla ridotta immunità delle donne sieropositive,⁶⁰ all'alterazione farmacocinetica e farmacodinamica del metronidazolo in questi soggetti,⁶² o all'inadeguata potenza degli studi condotti.⁶¹ Inoltre, le donne affette da HIV sono a maggior rischio di infezione da *T. vaginalis*.^{50,63} Diversi studi hanno anche dimostrato che le donne che hanno rapporti bisessuali sono più a rischio di infezione da *T. vaginalis* rispetto alle donne che hanno rapporti sessuali con sole donne e soli uomini.^{29,64}

5.5 Complicazioni

La Tabella 5.2 elenca le principali complicanze associate all'infezione da *T. vaginalis* nelle donne, che sono ulteriormente dettagliate di seguito.

Esiti avversi del parto

In una meta-analisi di 19 studi con revisione sistematica, sono state riscontrate associazioni significative tra *T. vaginalis* e il parto pretermine (OR 1,27; 95% CI 1,08-1,50), la rottura delle membrane prima del parto (OR 1,87; 95% CI 1,53-2,29), ed il basso peso alla nascita (OR 2,12; 95% CI 1,15-3,91).² I meccanismi fisiologici che collegano la Tricomoniassi e gli esiti avversi della nascita non sono tutt'oggi ben chiariti. Una prima ipotesi è che il parto pretermine e la rottura prematura delle membrane nelle gravide infettate da *T. vaginalis* possano essere correlate alla risposta immunitaria innata materna verso il parassita, che comportano un aumento dei livelli di IL-8 e di difensina vaginale.^{8,65} Queste citochine sono marcatori dell'attivazione dei neutrofili, il cui aumento è stata associato al parto pretermine e ad altri eventi avversi alla nascita. Ad esempio, si ritiene che l'IL-8 cervicale inneschi la maturazione e la dilatazione del collo dell'utero.^{66,67} Inoltre, uno studio ha dimostrato un'associazione tra l'infezione materna da *T. vaginalis* e la disabilità intellettiva nei bambini nati da madri infette.⁶⁸

TABELLA 5.2 Complicazioni dell'infezione da *T. vaginalis* nelle donne.

MIP – malattia infiammatoria pelvica, IC – intervallo di confidenza, IST – infezione sessualmente trasmessa, OR – *odds ratio*, RCT – studio clinico randomizzato controllato, RR – rischio relativo, HIV – virus della immunodeficienza umana

Outcome	Autore (anno)	Disegno dello studio	Study Findings
Esito avverso del parto	Van Gerwen <i>et al.</i> , 2021 ²	Metanalisi	Tra 19 studi, sono state trovate associazioni significative tra <i>T. vaginalis</i> e parto pretermine (OR 1,27; 95% CI 1,08-1,50), rottura delle membrane prima del parto (OR 1,87; 95% CI 1,53-2,29) e peso alla nascita (OR 2,12; 95% CI 1,15-3,91)..
Infezione di HIV	Masha <i>et al.</i> , 2018 ⁶⁹	Metanalisi	Tra i 19 studi, i soggetti infettati da <i>T. vaginalis</i> avevano una probabilità 1,5 volte maggiore di acquisire l'HIV rispetto ai soggetti non infetti (95% CI 1,3-1,7; $p < 0,001$).
	Barker <i>et al.</i> , 2022 ⁷⁰	Metanalisi	Dei 32 studi che hanno riportato stime di dimensione dell'effetto $k=97$ del rischio di acquisizione dell'HIV a causa di infezioni da IST non virali, il rischio di acquisizione dell'HIV era statisticamente significativo per le donne infettate da <i>T. vaginalis</i> (RR 1,54; 95% CI 1,31-1,82; $k = 17$).
Malattia infiammatoria pelvica	Moodley <i>et al.</i> , 2002 ⁶	<i>Cross-sectional Study</i>	La <i>T. vaginalis</i> è stata associata alla PID nelle donne infette da HIV ma non nelle donne non infette ($p=0,002$).
	Wiringa <i>et al.</i> , 2020 ⁷	<i>Secondary analysis of RCT data</i>	La OR dell'endometrite era due volte superiore per le donne infettate da <i>T. vaginalis</i> rispetto alle donne non infette (OR aggiustato 1,9, 95% CI 1,0-3,3).
Infertilità	Zhang <i>et al.</i> , 2022 ⁷⁷	Metanalisi	Tra 8 studi, la <i>T. vaginalis</i> è stata associata a un rischio 1,7 volte maggiore di infertilità nelle donne (95% CI 1,25-2,31).
Cancro della cervice	Yang <i>et al.</i> , 2018 ¹⁰	Metanalisi	Tra i 17 studi, la probabilità di tumore al collo dell'utero per le donne infette da <i>T. vaginalis</i> era di 2,06 (95% CI 1.77-2.39).

Rischio di infezione da HIV

Una meta-analisi di 19 studi ha rilevato che le persone infettate da *T. vaginalis* avevano una probabilità 1,5 volte maggiore di acquisire l'HIV rispetto alle persone non infettate (95% CI 1,3-1,7; $p < 0,001$).⁶⁹ Un'altra meta-analisi di 32 studi ha rilevato una stima del rischio aumentata ($K = 97$) di acquisizione dell'HIV dovuto ad infezioni da IST non virali tra gli eterosessuali ad alto rischio, positivi per Clamidia, Gonorrea, Sifilide, *Mycoplasma genitalium* e/o *T. vaginalis*. In particolare il rischio di acquisizione dell'HIV è risultato statisticamente significativo per le donne infettate da *T. vaginalis* (RR [1,54; 95% CI 1,31-1,82; $k=17$]).⁷⁰ La maggiore

suscettibilità all'HIV tra le persone infettate da *T. vaginalis* è biologicamente plausibile per diversi motivi: (1) *T. vaginalis* danneggia le membrane delle cellule epiteliali che agiscono come barriera strutturale contro l'HIV, (2) la risposta immunitaria dell'ospite a *T. vaginalis* stimola un aumento del numero di cellule bersaglio dell'HIV nella mucosa del tratto genitale e (3) *T. vaginalis* altera il normale microbiota vaginale, rendendolo più permissivo allo sviluppo della BV, che, a sua volta, aumenta il rischio di acquisizione dell'HIV.⁶⁹

Ci sono poche prove dirette che suggeriscono che i soggetti sieropositivi con infezione da *T. vaginalis* abbiano una maggiore probabilità di trasmettere il virus dell'HIV. Un documento di revisione ha rilevato che solo 7 studi su 14 hanno dimostrato una maggiore probabilità di diffusione dell'HIV nei fluidi genitali di individui coinfecti con *T. vaginalis* rispetto a individui sieropositivi senza coinfezione.⁷¹ In altri studi, in una coorte di donne del Kenya⁷², di New Orleans e di LA.⁷³ la diffusione vaginale dell'HIV-1 RNA è diminuita dopo il trattamento di *T. vaginalis*, ma tuttavia, nella coorte keniana, la prevalenza di HIV-1 DNA vaginale è rimasta invariata nonostante la terapia contro il *Trichomonas*.

Rischio di altre IST

L'infezione concomitante da *T. vaginalis* è stata associata a una maggiore incidenza di infezione genitale da herpes simplex virus (HSV) 2⁷⁴ e allo shedding asintomatico di quest'ultimo⁷⁵, oltre all'aumentata incidenza di diverse altre infezioni tra cui Chlamydia, Gonorrea e Papillomavirus umano (HPV).^{4,76}

Malattia infiammatoria pelvica

L'infezione da *T. vaginalis* non è tradizionalmente considerata un'IST associata alla PID. Tuttavia, in uno studio del 2002 su 119 donne sudafricane, le donne infettate da *T. vaginalis* avevano un rischio significativamente più alto di andare incontro a PID rispetto a quelle che non infettate ($p=0,03$).⁶ Se stratifichiamo le donne in base alla sieropositività, il rischio di PID è aumentato significativamente ($p=0,002$) nelle sieropositive con coinfezione da *T. vaginalis*; non si è rilevata nessuna associazione invece nelle donne sieronegative.⁶ Più recentemente, tra 647 donne dello studio PID *Evaluation and Clinical Health* (PEACH), *T. vaginalis* è stata isolata frequentemente dalla vagina nel 12,8% dei casi e la probabilità di avere un'endometrite si è dimostrata doppia tra le donne infette da *T. vaginalis* rispetto alla non infette (OR aggiustato 1,9; 95% CI 1,0-3,3). Anche l'infertilità e la PID ricorrente sono risultate più comuni tra le donne infette da *T. vaginalis*.⁷

Infertilità

Una meta-analisi di 8 studi ha rilevato che l'infezione da *T. vaginalis* è associata a un rischio di infertilità femminile 1,7 volte maggiore (95% CI 1,25-2,31).⁷⁷ Analogamente, una meta-analisi di 5 revisioni ha rilevato che il *T. vaginalis* era associato a un rischio 1,91 volte maggiore di infertilità maschile (95% CI 1,02-3,58).⁷⁷ Si ritiene che ciò sia dovuto a un danno infiammatorio degli organi riproduttivi femminili e ai cambiamenti nell'ambiente vaginale che possono causare riduzione o addirittura perdita della funzione riproduttiva. La stessa risposta

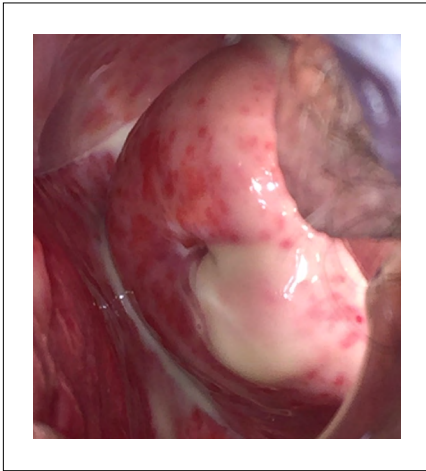


Figura 5.2 Collo del útero con aspetto a fragola

infiammatoria può allo stesso modo compromettere le cellule spermatiche, causando una diminuzione della vitalità o la morte delle cellule, con conseguente riduzione o perdita della funzione riproduttiva maschile.⁷⁷

Rischio di cancro cervicale

Uno studio condotto su donne della Tanzania ha rilevato che le donne infette da *T. vaginalis* avevano una probabilità 6,5 volte maggiore di avere un HPV ad alto rischio suggerendo un legame indiretto tra *T. vaginalis* e neoplasia cervicale.⁴ Inoltre, da una meta-analisi di 17 revisioni è emerso che le donne infettate da *T. vaginalis* avevano un rischio più elevato di neoplasia cervicale (OR 2,06, 95% CI 1,77-2,39), dove è riconosciuto il ruolo centrale della coinfezione da HPV.¹⁰

5.6

Segni e sintomi

I sintomi "classici" dell'infezione da *T. vaginalis* comprendono perdite vaginali giallo-verdi, schiumose e maleodoranti,^{12,27,48,78,79} Tuttavia, un gran numero di donne infette risulta asintomatica o paucisintomatica: solo l'11-17% presenta sintomi tipici.⁸⁰ Il 50% delle donne asintomatiche può diventare sintomatica entro sei mesi dopo aver contratto l'infezione.¹⁴ I sintomi possono peggiorare durante le mestruazioni²⁷ ed esiste un'ampia gamma di sintomi aggiuntivi tra cui prurito genitale, disuria e dispareunia.

All'esame obiettivo i segni tipici includono: enantema vaginale, perdite vaginali maleodoranti e schiumose, che vanno dal chiaro al giallo-verde, colpitis macularis o "cervice a fragola" (presente in <5% delle donne,^{81,82} fino quasi il 50% con la colposcopia⁸²) e pH vaginale elevato >4,5²⁰ (Figura 5.2).

Tuttavia l'infezione può essere presente anche in presenza di un pH vaginale normale.²⁰

5.7

Diagnosi

La diagnosi di *T. vaginalis* avviene tradizionalmente mediante microscopia a fresco (WMM) delle perdite vaginali per la ricerca di trichomonas mobili (sensibilità 44-68%; specificità 100%).⁸³ (Figura 5.3)

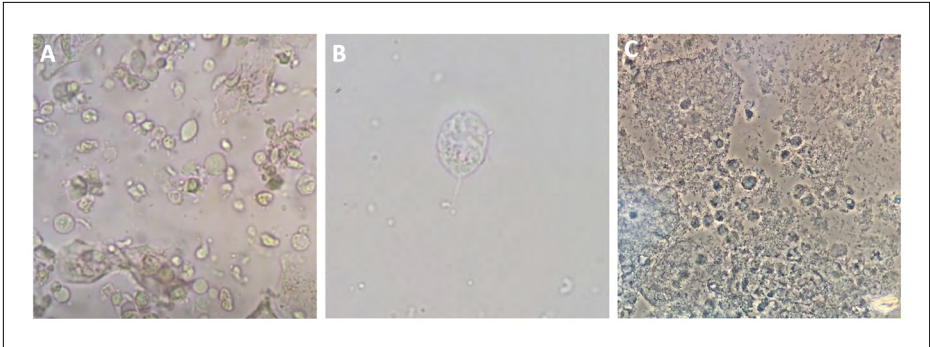


Figura 5.3 Microscopia in umido.

- A- Diversi trichomonas e infiammazione (<https://www.youtube.com/watch?v=pTL-Q4S1Og>) (200x)
- B- Trichomonas con le sue strutture tipiche: flagelli all'esterno e idrogenosomi all'interno (400x)
- C- Diversi trichomonas, infiammazione e vaginosi batterica (400x, contrasto di fase)

Idealmente, questo test deve essere eseguito entro 10-20 minuti dal prelievo (cosiddetto test al *point-of-care*, POC), altrimenti i trichomonas perdono la loro motilità, aumentando la probabilità di un test falso negativo. Il test rapido OSOM® (Sekisui Diagnostics, California) è un altro test POC (risultati ≤10 minuti) che usa anticorpi per rilevare gli antigeni proteici di *T. vaginalis* nelle secrezioni vaginali (sensibilità 82-95% e specificità 97-100%, rispetto a WMM e coltura). Si tratta di un test qualitativo che dovrebbe essere utilizzato principalmente nelle donne sintomatiche o che hanno avuto contatti con il *T. vaginalis* per diverse vie di trasmissione possibili.⁸³ Quando sono presenti, gli antigeni del *T. vaginalis* legano gli anticorpi dando luogo alla formazione di una linea blu sulla striscia del test. Questo test non richiede la microscopia, ma è più costoso del WMM.

L'esame colturale di *Trichomonas* (sistema InPouch® [BioMed Diagnostics, White City, OR]) è stato per molto tempo il *gold standard* per la diagnosi (sensibilità 44-96%; specificità 100%).⁸³⁻⁸⁵ I campioni vengono prelevati mediante tamponi vaginali nelle donne o tamponi uretrali, sedimento urinario e/o sperma negli uomini; si raccomanda di utilizzare più campioni per aumentare la resa) e successivamente vengono inoculati nel terreno di coltura a meno di un'ora dal prelievo.⁸³ Questo test è classificato dal *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) come moderatamente complesso, in quanto richiede un'incubazione a 37°C e la lettura in più giorni.⁸⁶

Nell'ultimo decennio è drasticamente aumentata la disponibilità di test diagnostici molecolari altamente sensibili e specifici per *T. vaginalis*. Questi test vengono suddivisi in test molecolari amplificati (ad esempio i test AmpliVue™ e Solana®),^{87,88} test basati su strumenti (ad esempio Hologic Aptima® *T. vaginalis* NAAT, Becton Dickinson [BD] ProbeTec™ Qx *T. vaginalis* NAAT, BD Max™ CT/GC/TV2 NAAT, Cepheid GeneXpert® *T. vaginalis* NAAT, Roche Cobas® MG/TV NAAT, e il test Abbott Alinity m STI [compreso il test *T. vaginalis* NAAT],⁸⁹⁻⁹³ e i test privi di strumenti (ad esempio Visby GC/CT/TV NAAT testing device). I diversi test, con le rispettive sensibilità e specificità, i tipi di campioni nelle donne, la complessità e il tempo necessario per ottenere i risultati, sono illustrati nella Tabella 5.3 Molti di questi test molecolari sono

in grado di fornire risultati entro un'ora o meno (ad es. saggio AmpliVue™ [risultati in 45-50 minuti]; saggio Solana® [risultati in <40 minuti]; Cepheid GeneXpert® *T. vaginalis* NAAT [risultati in 40-63 minuti] e dispositivo Visby GC/CT/TV NAAT [risultati in 40 minuti], TV NAAT [risultati in 25 minuti]).

TABELLA 5.3 Test diagnostici di *T. vaginalis* nelle donne.

CLIA – *Clinical Laboratory Improvement Amendments*, CT – *Chlamydia trachomatis*, GC – *Neisseria gonorrhoeae*, IST – infezioni sessualmente trasmesse, MG – *Mycoplasma genitalium*, POC – *point-of-care*, NAAT – test di amplificazione degli acidi nucleici, TV – *Trichomonas vaginalis*.

* A approvato FDA 4 maggio 2022; <https://www.molecular.abbott/int/en/products/infectious-disease/alinity-m-sti-assay>

Test	Campione	Sensibilità / Specificità a <i>T. vaginalis</i>	Complessità/Tempistica
Microscopia a fresco ⁸³	Campioni vaginali	Sensibilità: 44-68% Specificità: 100%	CLIA; test POC (risultati in ≤10 minuti)
OSOM ⁸³	Campioni vaginali (più utile per donne asintomatiche)	Sensibilità: 83-92%; Specificità: 99-100%	CLIA; test POC (risultati in ≤10 minuti)
BD Affirm™ VP11 ⁸³	Campioni vaginali	Sensibilità: 91-100%; Specificità: 93-96%	Complessità moderata. Risultati < 1 ora
Culture ^{83,85}	Campioni vaginali	Sensibilità: 44-81%; Specificità: 100%	Complessità moderata. Richiesta incubazione a 37°C; deve essere letta tra 5-7 giorni
AmpliVue™ ⁸⁷	Campioni vaginali da donne sintomatiche e asintomatiche	Sensibilità: 90,7%; Specificità: 98,9%	Risultati in 45-50 minuti
Solana® ⁸⁸	Campioni vaginali da donne sintomatiche e asintomatiche; campioni urinari	Sensibilità/Specificità 98,6%-100%/98,5%-98,9% per campioni vaginali e 92,9%-98%/97,9%-98,4% per i campioni urinari	Risultati in < 40 minuti
Hologic Aptima® <i>T. vaginalis</i> NAAT ⁸⁹	Campioni vaginali, endocervicali, ThinPrep® e urinari da donne sintomatiche e non	Sensibilità: 95,2%-100%; Specificità: 98,9%-99,6%	Molto complesso. Richiede sistemi Panther, Viper, o Tigris Risultati in < 8 ore
BD ProbeTec™ Qx <i>T. vaginalis</i> NAAT ⁹⁰	Campioni vaginali, endocervicali, e urinari da donne sintomatiche e non	Sensibilità: 98%-100%; Specificità: 98%-100%;	Molto complesso. Richiesta il Sistema Viper. Risultati in < 8 ore
BD Max™ CT/GC/TV2 NAAT ⁹³	Campioni vaginali, endocervicali, e urinari da donne sintomatiche e non	Sensibilità: 86,6%-100%; Specificità: 99,2%-99,8%	Molto complesso.
Cepheid GeneXpert® ⁹¹	Campioni vaginali auto-raccolti, campioni endocervicali e urinari da donne sintomatiche e non	Sensibilità: 99,5%-100%; Specificità: 99,4%-99,9%	Moderatamente complesso. Risultati in 40-63 minutes

Roche Cobas® MG/ TV NAAT ⁹²	Campioni vaginali e endocervicali da donne sintomatiche e non	Sensibilità: 96,4%-100%; Specificità: 96,5%-98,8%	Molto complesso.
Abvot Alinity m STI assay*	Campioni vaginali, endocervicali, ThinPrep® e urinari da donne sintomatiche e non	Non ancora pubblicati dati su sensibilità e specificità (sito web: Abbott Molecular)	Risultati in <115 minuti
Visby GC/CT/ TV NAAT Testing Device ⁹⁴	Campioni vaginali autoraccolti	Sensibilità: 99,2% Specificità: 96,9%	CLIA waived; POC test (results in 25 minutes).

5.8

Trattamento e *follow up*

La classe di farmaci principale utilizzata per trattare l'infezione da *T. vaginalis* è quella dei 5-nitroimidazoli (Metronidazolo, Tinidazolo e Secnidazolo). Per decenni, il CDC e l'OMS hanno raccomandato una dose singola di 2 g di metronidazolo per via orale come trattamento preferenziale per la *T. vaginalis*, oppure metronidazolo orale 400-500 mg due volte al giorno per 7 giorni o una dose singola di 2 g di Tinidazolo per via orale come terapie alternative. Per le donne HIV positive, il trattamento raccomandato è stato modificato a metronidazolo orale per 7 giorni, dopo che più di dieci anni fa uno studio randomizzato controllato (RCT) multicentrico dimostrava la superiorità di questo dosaggio rispetto alla dose singola.⁶⁰ Una successiva meta-analisi⁹⁵ e un ulteriore RCT multicentrico⁶¹ hanno trovato risultati simili nelle donne sieronegative. La farmacocinetica e la farmacodinamica del metronidazolo possono avere un ruolo nel fallimento della terapia con singola dose di 2 g per os, rendendo necessario un regime di trattamento più lungo nelle donne.⁶² Pertanto, il regime di 7 giorni di metronidazolo orale è diventato il regime di trattamento raccomandato per tutte le donne, mentre rimane un'alternativa valida la dose singola di 2 g di tinidazolo orale.^{12,96} Nelle donne la terapia monodose di metronidazolo orale da 2 g non è più raccomandata. Invece, data la mancanza di un RCT comparabile negli uomini, la dose singola di 2 g di Metronidazolo orale resta l'attuale terapia raccomandata per gli uomini, assieme alla dose singola di 2 g di Tinidazolo come alternativa, fino a quando non saranno condotti ulteriori studi.¹²

Se una donna è refrattaria alla terapia con Metronidazolo orale a più dosi ed ha avuto una nuova esposizione mediante rapporto sessuale con un partner non trattato, deve essere sottoposta a un nuovo regime terapeutico della durata di 7 giorni. Se non vi è risposta, la donna deve sottoporsi ad un nuovo trattamento con 2g di Metronidazolo orale o di Tinidazolo al giorno per sette giorni.¹² Se un uomo è refrattario alla terapia con una dose singola di 2 g di Metronidazolo orale ed ha avuto una nuova esposizione mediante rapporto sessuale con una partner non trattata, è necessario che si sottoponga a un nuovo trattamento con un'altra dose singola di 2 g di Metronidazolo orale. Se non è stato riesposto, deve essere somministrato un ciclo di Metronidazolo per via orale 500 mg due volte al giorno per 7 giorni.¹²

Più di recente, è stato condotto uno RCT, in doppio cieco, controllato con placebo, che valuta l'efficacia e la sicurezza di una singola dose da 2 g di Secnidazolo orale, un 5-nitroimidazolo

di seconda generazione con un'emivita più lunga (17-19 ore), in 147 donne con Tricomoniasi.⁹⁷ Alla visita di controllo 6-12 giorni dopo la randomizzazione, il tasso di guarigione microbiologica era del 92,2% (95% CI 82,7-97,4) nel gruppo Secnidazolo e dell'1,5% (95% CI 0,0-8,0) nel gruppo placebo ($p < 0,001$).⁹⁷ Per le donne che hanno ricevuto il placebo come trattamento basale, è stato somministrato il trattamento opposto al momento del test di cura per garantire che tutte le partecipanti fossero trattate secondo lo standard di cura. Nel complesso, la terapia con Secnidazolo è stata ben tollerata. Gli eventi avversi più frequenti sono stati la candidosi vulvovaginale e la nausea (2,7% ciascuno); mentre non sono stati osservati eventi avversi gravi. Da allora il Secnidazolo è stato approvato dalla FDA per il trattamento di *T. vaginalis* in donne e uomini di di età ≥ 12 anni, per il trattamento della BV nelle donne,¹² ed è oggi l'unico trattamento orale a dose singola attualmente disponibile sia per la BV che per la tricomoniasi.⁹⁸

Si raccomanda di ripetere il test per *T. vaginalis*, preferibilmente mediante NAAT, a tutte le donne sessualmente attive tra le 3 settimane e i 3 mesi dopo il termine della terapia, indipendentemente dal fatto che il partner sessuale sia stato trattato o meno.¹² Secondo un recente studio il momento ottimale per la ripetizione del test NAAT per la *T. vaginalis* è 3 settimane o più dopo il completamento del trattamento con Metronidazolo orale multidose. Si è visto che esiste la possibilità di rilevare residui di acido nucleico di *T. vaginalis* anche se non persiste alcun organismo vitale. Qualora non fosse possibile ripetere il test entro 3 mesi, le donne devono sottoporsi ad un nuovo test almeno entro 12 mesi dal trattamento.¹²

5.9

Situazioni particolari

Neonati

È stato documentato che la *T. vaginalis* può essere trasmessa per via perinatale,¹⁰⁰ anche se si tratta di un evento raro. Nelle neonate femmine, l'acquisizione di *T. vaginalis* durante il parto può causare perdite vaginali durante la prima settimana di vita.¹⁰¹ Sono stati documentati anche casi di infezione respiratoria neonatale.¹⁰²

Donne in gravidanza e in allattamento

Diverse meta-analisi hanno dimostrato la sicurezza del Metronidazolo durante la gravidanza in tutte le epoche gestazionali,^{103,104} come supportato dalle attuali linee guida statunitensi.¹² Andrebbe invece evitata l'assunzione di Tinidazolo durante la gravidanza, visti i recenti dati preclinici che suggeriscono un moderato rischio.¹² Ancora limitati i dati sul Secnidazolo in gravidanza, non essendoci prove di effetti negativi sullo sviluppo sugli animali.⁹⁸

L'allattamento al seno deve essere interrotto se si assume Metronidazolo, almeno per 12-24 ore dopo l'ultima dose terapeutica, per ridurre l'esposizione del lattante. Nelle donne trattate con Tinidazolo, si raccomanda l'interruzione dell'allattamento al per almeno 3 giorni dall'ultima dose terapeutica.¹⁰⁵

Ipersensibilità al 5-nitroimidazolo

Le reazioni più comuni associate ai 5-nitroimidazoli (principalmente il Metronidazolo) sono reazioni di ipersensibilità immediata di tipo I IgE-mediata, che si verificano nelle prime 2 ore dopo l'esposizione al farmaco. Tra queste ritroviamo reazioni orticarioidi con potenziali manifestazioni pericolose per la vita come angioedema, broncospasmo e anafilassi.¹⁰⁶ Sono state descritte anche reazioni di ipersensibilità di tipo II e IV, anche se meno comuni.¹⁰⁷⁻¹¹⁰ La prevalenza dell'ipersensibilità al metronidazolo è risultata essere di circa lo 0,15% in uno studio condotto su 2.375.424 membri del piano sanitario permanente (un campione rappresentativo dell'1% della popolazione statunitense).¹¹¹

Sebbene non sia condizione frequente, il trattamento delle pazienti infettate da *T. vaginalis* con un'anamnesi di ipersensibilità al 5-nitroimidazolo risulta essere particolarmente impegnativo.¹¹² Se è stata confermata una precedente reazione di ipersensibilità IgE-mediata sulla base dell'anamnesi del paziente e/o di un challenge orale graduato (test di provocazione farmacologica),¹¹² la desensibilizzazione al 5-nitroimidazolo eseguita da un allergologo è la prima linea di trattamento.¹² Sono stati pubblicati diversi protocolli di desensibilizzazione al Metronidazolo per via orale^{107,113} e per via endovenosa.¹¹⁴ Durante il processo di desensibilizzazione è necessario un monitoraggio intensivo delle reazioni allergiche e non, vista la necessità di somministrazione frequente del farmaco; pertanto il processo andrebbe eseguito in regime di ricovero.¹¹² Dopo il completamento del protocollo di desensibilizzazione, i pazienti possono assumere in modo sicuro il Metronidazolo per via orale per 4-5 emivite del farmaco (emivita = 7-8 ore), cioè per circa due giorni.¹¹¹ Se dopo il successo del protocollo di desensibilizzazione il Metronidazolo non viene continuato a intervalli regolari, si dovrà ricominciare la terapia di desensibilizzazione dall'inizio per evitare la comparsa di una reazione di ipersensibilità di tipo I.¹¹¹

Per i pazienti in cui non è possibile eseguire la desensibilizzazione al Metronidazolo, non viene raccomandata l'assunzione di altri 5-nitroimidazoli come il Tinidazolo o il Secnidazolo, a causa del rischio di reattività crociata all'interno della stessa classe farmacologica.¹⁰⁹ In questo caso, si dovrebbe ricorrere a trattamenti alternativi al di fuori dei 5-nitroimidazoli,^{12,112} ma l'uso di questi resta argomento aneddotico, limitato alle formulazioni vaginali (la maggior parte delle quali deve essere composta), e potrebbe non raggiungere tutti i siti infettati da *T. vaginalis* (ad esempio le ghiandole di Bartolini e le ghiandole di Skene).^{12,112} A tre opzioni basate su serie di studi e casi potrebbero essere: un ciclo prolungato di Acido Borico vaginale 600 mg due volte al giorno per 60 giorni, da solo^{115,116} o in combinazione con il Clotrimazolo vaginale.¹¹⁷ oppure la paromomicina vaginale 6,25% in crema una volta al giorno per 8-14 giorni;¹¹⁸⁻¹²⁰ (l'uso topico di questo farmaco può provocare ulcere vulvari dolorose, che sono auto-limitate e si risolvono una volta terminato il trattamento. L'uso di gelatina lubrificante sulla vulva prima dell'uso ha avuto successo nel prevenire lo sviluppo di queste ulcere in alcune donne.¹²⁰

Infezione persistente da *T. vaginalis*

Per i pazienti che presentano un'infezione persistente, probabilmente non da riesposizione sessuale, i medici negli Stati Uniti possono richiedere al CDC un *kit* per la coltura del Trichomo-

nas per eseguire il test di resistenza ai farmaci, in quanto il CDC ha esperienza nella gestione dei pazienti resistenti. I tassi di resistenza di *T. vaginalis* al Metronidazolo e al Tinidazolo variano dal 4,3-10%,¹²¹ anche se questi dati non sono attuali; non si conoscono invece i tassi di resistenza al Secnidazolo. Tuttavia la resistenza in vitro non sempre è correlata al fallimento del trattamento clinico,¹²² soprattutto nelle donne in gravidanza.⁵³ L'uso di regimi terapeutici alternativi, in seguito a positività del test di resistenza *in vitro* ai farmaci, permette la guarigione delle infezioni resistenti in >80% dei casi, il che dimostra la vera importanza di questi test.¹²³

I regimi di trattamento alternativi per le infezioni che dimostrano una resistenza ai farmaci *in vitro* possono essere Metronidazolo o Tinidazolo 2g al giorno per 7 giorni. Se un paziente non riesce a seguire il regime di sette giorni di Metronidazolo o Tinidazolo per via orale ad alte dosi, altre due opzioni terapeutiche aggiuntive hanno dato risultati positivi nelle donne. Il primo è il Tinidazolo orale ad alte dosi, 2 g al giorno, più il Tinidazolo vaginale 500 mg due volte al giorno per 14 giorni.¹²⁴ Se questo fallisce, può essere preso secondariamente in considerazione la terapia Tinidazolo orale ad alta dose (1 g tre volte al giorno) più Paromomicina vaginale (4 g di crema al 6,25% per notte) per 14 giorni.¹²⁵

Donne infette da HIV

In un RCT su donne con infezione da HIV co-infettate con *T. vaginalis*, il Metronidazolo orale per sette giorni è risultato più efficace al Metronidazolo orale in dose singola da 2 g.⁶⁰ Ulteriori analisi hanno rivelato che questa superiorità si è verificata solo in presenza di BV.¹²⁶ Gli studi hanno anche rivelato che gli inibitori della proteasi utilizzati per il trattamento dell'HIV possono interferire con l'efficacia del Metronidazolo orale a dose singola da 2 g nelle donne con infezione da HIV.^{127,128}

Come già menzionato, per le donne sieropositive è raccomandato lo screening annuale di *T. vaginalis*.¹² È stato stimato che la corretta esecuzione di questo screening annuale e il trattamento della *T. vaginalis* nelle donne sieropositive, porterebbe a una diminuzione dei nuovi casi di HIV, con un risparmio di circa 159.264.000 dollari e potrebbe potenzialmente prevenire nuovi casi di HIV secondari alla trasmissione da donna a uomo.¹²⁹

Gestione del partner

I partners sessuali delle/dei pazienti con infezione da *T. vaginalis* devono essere trattati. I sanitari devono invitare le pazienti a dire ai loro partner di sottoporsi al test e al trattamento, e dovrebbero prendere in considerazione la possibilità di trattare i partner dei pazienti positivi in via presuntiva. Un metodo di trattamento presuntivo del partner è la terapia accelerata del partner (EPT). L'EPT è la pratica clinica che consiste nel trattare i partner sessuali dei pazienti con diagnosi di IST, fornendo al paziente prescrizioni o farmaci da somministrare ai suoi partner senza che l'operatore sanitario li esamini prima.

Un RCT ha dimostrato che il trattamento del partner con una dose singola di 2 g di Tinidazolo orale ha portato a una riduzione di oltre 4 volte delle infezioni ripetute tra le donne indice infettate da *T. vaginalis*.¹³⁰ Altri due studi che hanno utilizzato una dose singola di 2 g di Metronidazolo orale per i partner maschili di donne infette da *T. vaginalis* non hanno rison-

trato alcun effetto della EPT¹³¹ o un effetto borderline.¹³² Anche se è possibile che i due studi che hanno utilizzato il Metronidazolo fossero sottoalimentati o non utilizzassero un braccio di controllo corretto, è anche possibile che di controllo, è anche possibile che il tinidazolo orale sia un trattamento migliore per gli uomini.

5.10

Prospettive future

Dato che la maggior parte degli studi ha esaminato gli esiti dell'infezione sintomatica da *T. vaginalis*, sono necessari ulteriori studi per esaminare l'importanza dell'infezione asintomatica. Questo è importante vista la grande disponibilità di test diagnostici molecolari per *T. vaginalis*, compresi quelli disponibili al POC.⁹⁴ Ulteriori studi sono necessari riguardo al ruolo della *T. vaginalis* nell'eziologia della PID, soprattutto tra le donne sieronegative. Per quanto riguarda trattamento, sono necessari dati aggiornati sui tassi di resistenza della *T. vaginalis* ai 5-nitroimidazoli, incluso il Secnidazolo, sul ruolo del Secnidazolo per via orale nel trattamento dell'infezione persistente da *T. vaginalis* e sulla terapia ottimale dell'infezione da *T. vaginalis* nel sesso maschile.

Raccomandazioni

Raccomandazioni	Qualità delle evidenze	Forza delle raccomandazioni
Lo screening annuale è raccomandato nelle donne affette da HIV.	4	C
Il test per la Tricomoniasi non genitale non è raccomandato.	5	D
Un pH normale non è sufficiente per escludere un'infezione da <i>T. vaginalis</i> .	2b	B
La microscopia a umido deve essere eseguita quando si sospetta la Tricomoniasi ma un risultato negativo non esclude la diagnosi.	1b	A
I test molecolari sono attualmente il <i>gold standard</i> per la diagnosi di tricomoniasi.	1a	A
Il metronidazolo orale 400-500 mg due volte al giorno per 7 giorni è il trattamento standard raccomandato per la II tricomoniasi nelle donne, indipendentemente dallo stato dell'HIV.	1a	A
In alternativa si può considerare una dose singola di 2 g di tinidazolo o secnidazolo per via orale.	2b	B
Il metronidazolo orale in dose singola da 2 g non è più raccomandato nelle donne per il trattamento della tricomoniasi.	1a	A
Se un uomo è ancora infetto da <i>T. vaginalis</i> dopo il trattamento con una dose singola di 2 g di metronidazolo orale ed è stato nuovamente esposto a un partner sessuale non trattato, deve essere sottoposto a un'altra dose singola di 2 g di metronidazolo orale.	5	D

Se un uomo è ancora infetto da <i>T. vaginalis</i> e non è stato riesposto, deve essere sottoposto a un ciclo di metronidazolo orale da 500 mg due volte al giorno per 7 giorni.	5	D
Si raccomanda di ripetere il test per la <i>T. vaginalis</i> , preferibilmente con un test di amplificazione degli acidi nucleici, per tutte le donne sessualmente attive tra le 3 settimane e i 3 mesi dopo la fine del trattamento, indipendentemente dal fatto che i partner sessuali siano stati trattati o meno.	4	C
Se non è possibile ripetere il test entro 3 mesi, le donne devono ripetere il test ogni volta che si rivolgono a un medico.	5	D
Il metronidazolo è sicuro per l'uso nelle donne in gravidanza in tutte le epoche gestazionali.	1a	A
L'uso del tinidazolo deve essere evitato nelle donne in gravidanza.	4	C
Sono disponibili dati limitati sull'uso del secnidazolo in donne in gravidanza, ma non ci sono prove di esiti avversi sullo sviluppo negli studi sugli animali.	4	C
Nelle donne in allattamento a cui viene somministrato il metronidazolo, si raccomanda l'interruzione dell'allattamento al seno durante il trattamento e per 12-24 ore dopo l'ultima dose.	4	C
Nelle donne in allattamento a cui viene somministrato tinidazolo, si raccomanda l'interruzione dell'allattamento al seno durante il trattamento e per 3 giorni dopo l'ultima dose.	4	C
In caso di ipersensibilità ai 5-nitroimidazoli, la desensibilizzazione è l'opzione terapeutica di prima linea.	4	C
Per i pazienti in cui la desensibilizzazione al metronidazolo non è un'opzione, l'uso di altri 5-nitroimidazoli come il tinidazolo o il secnidazolo non è raccomandato a causa del rischio di reattività crociata all'interno della stessa classe farmacologica.	5	D
Per i pazienti che presentano un'infezione persistente non dovuta a una riesposizione sessuale, si raccomanda l'esecuzione di test colturali e di resistenza ai farmaci.	5	D
I partner sessuali di pazienti con infezione da <i>T. vaginalis</i> devono essere trattati	5	D
I medici dovrebbero considerare di trattare i partner delle pazienti positive in modo presuntivo, senza bisogno di osservarli o testarli.	5	D
Una dose singola di 2 g di tinidazolo orale come terapia accelerata per il partner può essere superiore al metronidazolo a dose singola per i partner maschili di donne infette.	1b	A

Bibliografia

- Rowley, J.; Vander Hoorn, S.; Korenromp, E.; Low, N.; Unemo, M.; Abu-Raddad, L. J.; Chico, R. M.; Smolak, A.; Newman, L.; Gottlieb, S.; Thwin, S. S.; Broutet, N.; Taylor, M. M., Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ* 2019, 97, (8), 548-562P.
- Van Gerwen, O. T.; Craig-Kuhn, M. C.; Jones, A. T.; Schroeder, J. A.; Deaver, J.; Buekens, P.; Kissinger, P. J.; Muzny, C. A., Trichomoniasis and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2021, 128, (12), 1907-1915.
- Sorvillo, F.; Smith, L.; Kerndt, P.; Ash, L., Trichomonas vaginalis, HIV, and African-Americans. *Emerg Infect Dis* 2001, 7, (6), 927-32.

4. Lazenby, G. B.; Taylor, P. T.; Badman, B. S.; McHaki, E.; Korte, J. E.; Soper, D. E.; Young Pierce, J., An association between *Trichomonas vaginalis* and high-risk human papillomavirus in rural Tanzanian women undergoing cervical cancer screening. *Clin Ther* 2014, 36, (1), 38-45.
5. Allsworth, J. E.; Ratner, J. A.; Peipert, J. F., Trichomoniasis and other sexually transmitted infections: results from the 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Sex Transm Dis* 2009, 36, (12), 738-44.
6. Moodley, P.; Wilkinson, D.; Connolly, C.; Moodley, J.; Sturm, A. W., *Trichomonas vaginalis* is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002, 34, (4), 519-22.
7. Wiringa, A. E.; Ness, R. B.; Darville, T.; Beigi, R. H.; Haggerty, C. L., *Trichomonas vaginalis*, endometritis and sequelae among women with clinically suspected pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2020, 96, (6), 436-438.
8. Mielczarek, E.; Blaszkowska, J., *Trichomonas vaginalis*: pathogenicity and potential role in human reproductive failure. *Infection* 2016, 44, (4), 447-58.
9. Van Gerwen, O. T.; Camino, A. F.; Sharma, J.; Kissinger, P. J.; Muzny, C. A., Epidemiology, Natural History, Diagnosis, and Treatment of *Trichomonas vaginalis* in Men. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (6), 1119-1124.
10. Yang, S.; Zhao, W.; Wang, H.; Wang, Y.; Li, J.; Wu, X., *Trichomonas vaginalis* infection-associated risk of cervical cancer: A meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2018, 228, 166-173.
11. Patel, E. U.; Gaydos, C. A.; Packman, Z. R.; Quinn, T. C.; Tobian, A. A. R., Prevalence and Correlates of *Trichomonas vaginalis* Infection Among Men and Women in the United States. *Clin Infect Dis* 2018, 67, (2), 211-217.
12. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
13. Muzny, C. A., Why Does *Trichomonas vaginalis* Continue to be a "Neglected" Sexually Transmitted Infection? *Clin Infect Dis* 2018, 67, (2), 218-220.
14. Petrin, D.; Delgaty, K.; Bhatt, R.; Garber, G., Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. *Clin Microbiol Rev* 1998, 11, (2), 300-17.
15. Lizarraga, A.; Munoz, D.; Strobl-Mazzulla, P. H.; de Miguel, N., Toward incorporating epigenetics into regulation of gene expression in the parasite *Trichomonas vaginalis*. *Mol Microbiol* 2021, 115, (5), 959-967.
16. Burch, T. A.; Rees, C. W.; Reardon, L. V., Epidemiological studies on human trichomoniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1959, 8, (3), 312-8.
17. Muzny, C. A.; Rivers, C. A.; Mena, L. A.; Schwebke, J. R., Genotypic characterization of *Trichomonas vaginalis* isolates among women who have sex with women in sexual partnerships. *Sex Transm Dis* 2012, 39, (7), 556-8.
18. Crucitti, T.; Jespers, V.; Mulenga, C.; Khondowe, S.; Vandepitte, J.; Buve, A., Non-sexual transmission of *Trichomonas vaginalis* in adolescent girls attending school in Ndola, Zambia. *PLoS One* 2011, 6, (1), e16310.
19. Charles, S. X., Epidemiology of *trichomonas vaginalis* (TV) in rural adolescent and juvenile children. *J Trop Pediatr* 1991, 37, (2), 90.
20. Kissinger, P. J.; Gaydos, C. A.; Sena, A. C.; Scott McClelland, R.; Soper, D.; Secor, W. E.; Legendre, D.; Workowski, K. A.; Muzny, C. A., Diagnosis and Management of *Trichomonas vaginalis*: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2022, 74, (Supplement_2), S152-S161.
21. Schwebke, J. R.; Burgess, D., Trichomoniasis. *Clin Microbiol Rev* 2004, 17, (4), 794-803, table of contents.
22. Fichorova, R.; Fraga, J.; Rappelli, P.; Fiori, P. L., *Trichomonas vaginalis* infection in symbiosis with *Trichomonasvirus* and *Mycoplasma*. *Res Microbiol* 2017, 168, (9-10), 882-891.
23. Mercer, F.; Johnson, P. J., *Trichomonas vaginalis*: Pathogenesis, Symbiotic Interactions, and Host Cell Immune Responses. *Trends Parasitol* 2018, 34, (8), 683-693.
24. Fraga, J.; Rojas, L.; Sariego, I.; Fernandez-Calienes, A.; Nunez, F. A., Species typing of Cuban *Trichomonas vaginalis* virus by RT-PCR, and association of TVV-2 with high parasite adhesion levels and high pathogenicity in patients. *Arch Virol* 2012, 157, (9), 1789-95.
25. Bessarab, I. N.; Nakajima, R.; Liu, H. W.; Tai, J. H., Identification and characterization of a type III *Trichomonas vaginalis* virus in the protozoan pathogen *Trichomonas vaginalis*. *Arch Virol* 2011, 156, (2), 285-94.
26. Graves, K. J.; Ghosh, A. P.; Schmidt, N.; Augustini, P.; Secor, W. E.; Schwebke, J. R.; Martin, D. H.; Kissinger, P. J.; Muzny, C. A., *Trichomonas vaginalis* Virus Among Women With Trichomoniasis and Associations With Demographics, Clinical Outcomes, and Metronidazole Resistance. *Clin Infect Dis* 2019, 69, (12), 2170-2176.
27. Bouchenal, K.; Bories, C.; Loiseau, P. M., Strategies for Prevention and Treatment of *Trichomonas vaginalis* Infections. *Clin Microbiol Rev* 2017, 30, (3), 811-825.
28. Harp, D. F.; Chowdhury, I., Trichomoniasis: evaluation to execution. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2011, 157, (1), 3-9.
29. Bassey, G. B.; Clarke, A. I. L.; Elhelu, O. K.; Lee, C. M., Trichomoniasis, a new look at a common but neglected STI in African descendance population in the United States and the Black Diaspora. A review of its incidence, research prioritization, and the resulting health disparities. *J Natl Med Assoc* 2022, 114, (1), 78-89.

30. Ryan, C. M.; de Miguel, N.; Johnson, P. J., *Trichomonas vaginalis*: current understanding of host-parasite interactions. *Essays Biochem* 2011, 51, 161-75.
31. Secor, W. E.; Meites, E.; Starr, M. C.; Workowski, K. A., Neglected parasitic infections in the United States: trichomoniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2014, 90, (5), 800-804.
32. Krieger, J. N.; Verdon, M.; Siegel, N.; Holmes, K. K., Natural history of urogenital trichomoniasis in men. *J Urol* 1993, 149, (6), 1455-8.
33. Schwabke, J. R.; Rompalo, A.; Taylor, S.; Sena, A. C.; Martin, D. H.; Lopez, L. M.; Lensing, S.; Lee, J. Y., Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens--a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011, 52, (2), 163-70.
34. Van der Pol, B., *Trichomonas vaginalis* infection: the most prevalent nonviral sexually transmitted infection receives the least public health attention. *Clin Infect Dis* 2007, 44, (1), 23-5.
35. Poole, D. N.; McClelland, R. S., Global epidemiology of *Trichomonas vaginalis*. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 418-22.
36. Van Der Pol, B.; Williams, J. A.; Orr, D. P.; Batteiger, B. E.; Fortenberry, J. D., Prevalence, incidence, natural history, and response to treatment of *Trichomonas vaginalis* infection among adolescent women. *J Infect Dis* 2005, 192, (12), 2039-44.
37. Figueroa-Angulo, E. E.; Rendon-Gandarilla, F. J.; Puente-Rivera, J.; Calla-Choque, J. S.; Cardenas-Guerra, R. E.; Ortega-Lopez, J.; Quintas-Granados, L. I.; Alvarez-Sanchez, M. E.; Arroyo, R., The effects of environmental factors on the virulence of *Trichomonas vaginalis*. *Microbes Infect* 2012, 14, (15), 1411-27.
38. Beltran, N. C.; Horvathova, L.; Jedelsky, P. L.; Sedinova, M.; Rada, P.; Marcincikova, M.; Hrdy, I.; Tachezy, J., Iron-induced changes in the proteome of *Trichomonas vaginalis* hydrogenosomes. *PLoS One* 2013, 8, (5), e65148.
39. Lehker, M. W.; Alderete, J. F., Iron regulates growth of *Trichomonas vaginalis* and the expression of immunogenic trichomonad proteins. *Mol Microbiol* 1992, 6, (1), 123-32.
40. Lehker, M. W.; Arroyo, R.; Alderete, J. F., The regulation by iron of the synthesis of adhesins and cytoadherence levels in the protozoan *Trichomonas vaginalis*. *J Exp Med* 1991, 174, (2), 311-8.
41. Lindrose, A. R.; Htet, K. Z.; O'Connell, S.; Marsh, J.; Kissinger, P. J., Burden of trichomoniasis among older adults in the United States: a systematic review. *Sex Health* 2022, 19, (3), 151-156.
42. Lewis, F. M. T.; Spicknall, I. H.; Flagg, E. W.; Papp, J. R.; Kreisel, K. M., Incidence and Prevalence of *Trichomonas vaginalis* Infection Among Persons Aged 15 to 59 Years: United States, 2018. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (4), 232-237.
43. Kelley, C. F.; Rosenberg, E. S.; O'Hara, B. M.; Sanchez, T.; del Rio, C.; Sullivan, P. S., Prevalence of urethral *Trichomonas vaginalis* in black and white men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2012, 39, (9), 739.
44. Carter-Wicker, K.; Utuama, O.; Omole, F., Can trichomoniasis cause pharyngitis? A case report. *SAGE Open Med Case Rep* 2016, 4, 2050313X16682132.
45. Francis, S. C.; Kent, C. K.; Klausner, J. D.; Rauch, L.; Kohn, R.; Hardick, A.; Gaydos, C. A., Prevalence of rectal *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma genitalium* in male patients at the San Francisco STD clinic, 2005-2006. *Sex Transm Dis* 2008, 35, (9), 797-800.
46. Miller, M.; Liao, Y.; Gomez, A. M.; Gaydos, C. A.; D'Mellow, D., Factors associated with the prevalence and incidence of *Trichomonas vaginalis* infection among African American women in New York city who use drugs. *J Infect Dis* 2008, 197, (4), 503-9.
47. Rogers, S. M.; Turner, C. F.; Hobbs, M.; Miller, W. C.; Tan, S.; Roman, A. M.; Eggleston, E.; Villarreal, M. A.; Ganapathi, L.; Chromy, J. R.; Erbdaling, E., Epidemiology of undiagnosed trichomoniasis in a probability sample of urban young adults. *PLoS One* 2014, 9, (3), e90548.
48. Sutton, M.; Sternberg, M.; Koumans, E. H.; McQuillan, G.; Berman, S.; Markowitz, L., The prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among reproductive-age women in the United States, 2001-2004. *Clin Infect Dis* 2007, 45, (10), 1319-26.
49. Shafir, S. C.; Sorvillo, F. J.; Smith, L., Current issues and considerations regarding trichomoniasis and human immunodeficiency virus in African-Americans. *Clin Microbiol Rev* 2009, 22, (1), 37-45, Table of Contents.
50. Cu-Uvin, S.; Ko, H.; Jamieson, D. J.; Hogan, J. W.; Schuman, P.; Anderson, J.; Klein, R. S.; Group, H. I. V. E. R. S., Prevalence, incidence, and persistence or recurrence of trichomoniasis among human immunodeficiency virus (HIV)-positive women and among HIV-negative women at high risk for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2002, 34, (10), 1406-11.
51. Kissinger, P., *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC Infect Dis* 2015, 15, 307.
52. Najafi, A.; Chaechi Nosrati, M. R.; Ghasemi, E.; Navi, Z.; Yousefi, A.; Majidani, H.; Ghaneialvar, H.; Sayehmiri, K.; Galvan-Ramirez, M. L.; Fakhari, M., Is there association between *Trichomonas vaginalis* infection and prostate cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog* 2019, 137, 103752.
53. Lazenby, G. B.; Thompson, L.; Powell, A. M.; Soper, D. E., Unexpected High Rates of Persistent *Trichomonas vaginalis* Infection in a Retrospective Cohort of Treated Pregnant Women. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (1), 2-8.
54. Ijasan, O.; Okunade, K. S.; Oluwole, A. A., The prevalence and risk factors for *Trichomonas vaginalis* infection amongst human immunodeficiency virus-infected pregnant women attending the antenatal clinics of a university teaching hospital in Lagos, South-Western, Nigeria. *Niger Postgrad Med J* 2018, 25, (1), 21-26.

55. Muzny, C. A.; Blackburn, R. J.; Sinsky, R. J.; Austin, E. L.; Schwebke, J. R., Added benefit of nucleic acid amplification testing for the diagnosis of Trichomonas vaginalis among men and women attending a sexually transmitted diseases clinic. *Clin Infect Dis* 2014, 59, (6), 834-41.
56. Sutcliffe, S.; Newman, S. B.; Hardick, A.; Gaydos, C. A., Prevalence and correlates of Trichomonas vaginalis infection among female US federal prison inmates. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (9), 585-90.
57. Freeman, A. H.; Katz, K. A.; Pandori, M. W.; Rauch, L. M.; Kohn, R. P.; Liska, S.; Bernstein, K. T.; Klausner, J. D., Prevalence and correlates of Trichomonas vaginalis among incarcerated persons assessed using a highly sensitive molecular assay. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (3), 165-8.
58. Balkus, J. E.; Richardson, B. A.; Rabe, L. K.; Taha, T. E.; Mgodli, N.; Kasaro, M. P.; Ramjee, G.; Hoffman, I. F.; Abdool Karim, S. S., Bacterial Vaginosis and the Risk of Trichomonas vaginalis Acquisition Among HIV-1-Negative Women. *Sex Transm Dis* 2014, 41, (2), 123-8.
59. Hinderfeld, A. S.; Simoes-Barbosa, A., Vaginal dysbiotic bacteria act as pathobionts of the protozoal pathogen Trichomonas vaginalis. *Microb Pathog* 2020, 138, 103820.
60. Kissinger, P.; Mena, L.; Levison, J.; Clark, R. A.; Gatski, M.; Henderson, H.; Schmidt, N.; Rosenthal, S. L.; Myers, L.; Martin, D. H., A randomized treatment trial: single versus 7-day dose of metronidazole for the treatment of Trichomonas vaginalis among HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010, 55, (5), 565-71.
61. Kissinger, P.; Muzny, C. A.; Mena, L. A.; Lillis, R. A.; Schwebke, J. R.; Beauchamps, L.; Taylor, S. N.; Schmidt, N.; Myers, L.; Augustini, P.; Secor, W. E.; Bradic, M.; Carlton, J. M.; Martin, D. H., Single-dose versus 7-day-dose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018, 18, (11), 1251-1259.
62. Legendre, D.; Muzny, C. A.; Kissinger, P., Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of Metronidazole May Account for the Superior Efficacy of Multidose Therapy Among Women With Trichomoniasis. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (11), 751-752.
63. Balkus, J. E.; Richardson, B. A.; Mochache, V.; Chohan, V.; Chan, J. D.; Masese, L.; Shafi, J.; Marrazzo, J.; Farquhar, C.; McClelland, R. S., A prospective cohort study comparing the effect of single-dose 2 g metronidazole on Trichomonas vaginalis infection in HIV-seropositive versus HIV-seronegative women. *Sex Transm Dis* 2013, 40, (6), 499-505.
64. Muzny, C. A.; Sunesara, I. R.; Martin, D. H.; Mena, L. A., Sexually transmitted infections and risk behaviors among African American women who have sex with women: does sex with men make a difference? *Sex Transm Dis* 2011, 38, (12), 1118-25.
65. Simhan, H. N.; Anderson, B. L.; Krohn, M. A.; Heine, R. P.; Martinez de Tejada, B.; Landers, D. V.; Hillier, S. L., Host immune consequences of asymptomatic Trichomonas vaginalis infection in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 196, (1), 59 e1-5.
66. Fichorova, R. N., Impact of T. vaginalis infection on innate immune responses and reproductive outcome. *J Reprod Immunol* 2009, 83, (1-2), 185-9.
67. Tanaka, Y.; Narahara, H.; Takai, N.; Yoshimatsu, J.; Anai, T.; Miyakawa, I., Interleukin-1beta and interleukin-8 in cervico-vaginal fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 179, (3 Pt 1), 644-9.
68. Mann, J. R.; McDermott, S.; Barnes, T. L.; Hardin, J.; Bao, H.; Zhou, L., Trichomoniasis in pregnancy and mental retardation in children. *Ann Epidemiol* 2001, 19, (12), 891-9.
69. Masha, S. C.; Cools, P.; Sanders, E. J.; Vaneechoutte, M.; Crucitti, T., Trichomonas vaginalis and HIV infection acquisition: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2019, 95, (1), 36-42.
70. Barker, E. K.; Malekinejad, M.; Merai, R.; Lyles, C. M.; Sipe, T. A.; DeLuca, J. B.; Ridpath, A. D.; Gift, T. L.; Taylor, A.; Kahn, J. G., Risk of Human Immunodeficiency Virus Acquisition Among High-Risk Heterosexuals With Nonviral Sexually Transmitted Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2022, 49, (6), 383-397.
71. Kissinger, P.; Adamski, A., Trichomoniasis and HIV interactions: a review. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 426-33.
72. Wang, C. C.; McClelland, R. S.; Reilly, M.; Overbaugh, J.; Emery, S. R.; Mandaliya, K.; Chohan, B.; Ndinya-Achola, J.; Bwayo, J.; Kreiss, J. K., The effect of treatment of vaginal infections on shedding of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2001, 183, (7), 1017-22.
73. Kissinger, P.; Amedee, A.; Clark, R. A.; Dumestre, J.; Theall, K. P.; Myers, L.; Hagensee, M. E.; Farley, T. A.; Martin, D. H., Trichomonas vaginalis treatment reduces vaginal HIV-1 shedding. *Sex Transm Dis* 2009, 36, (1), 11-6.
74. Gottlieb, S. L.; Douglas, J. M., Jr.; Foster, M.; Schmid, D. S.; Newman, D. R.; Baron, A. E.; Bolan, G.; Iatesta, M.; Malotte, C. K.; Zenilman, J.; Fishbein, M.; Peterman, T. A.; Kamb, M. L.; Project, R. S. G., Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in 5 sexually transmitted disease (STD) clinics and the effect of HIV/STD risk-reduction counseling. *J Infect Dis* 2004, 190, (6), 1059-67.
75. Boselli, F.; Chiossi, G.; Bortolamasi, M.; Gallinelli, A., Prevalence and determinants of genital shedding of herpes simplex virus among women attending Italian colposcopy clinics. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2005, 118, (1), 86-90.
76. Ginocchio, C. C.; Chapin, K.; Smith, J. S.; Aslanzadeh, J.; Snook, J.; Hill, C. S.; Gaydos, C. A., Prevalence of Trichomonas vaginalis and coinfection with Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in the United States as determined by the Aptima Trichomonas vaginalis nucleic acid amplification assay. *J Clin Microbiol* 2012, 50, (8), 2601-8.

77. Zhang, Z.; Li, Y.; Lu, H.; Li, D.; Zhang, R.; Xie, X.; Guo, L.; Hao, L.; Tian, X.; Yang, Z.; Wang, S.; Mei, X., A systematic review of the correlation between *Trichomonas vaginalis* infection and infertility. *Acta Trop* 2022, 236, 106693.
78. Sena, A. C.; Miller, W. C.; Hobbs, M. M.; Schwebke, J. R.; Leone, P. A.; Swygard, H.; Atashili, J.; Cohen, M. S., *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2007, 44, (1), 13-22.
79. Swygard, H.; Sena, A. C.; Hobbs, M. M.; Cohen, M. S., Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis and management. *Sex Transm Infect* 2004, 80, (2), 91-5.
80. Landers, D. V.; Wiesenfeld, H. C.; Heine, R. P.; Krohn, M. A.; Hillier, S. L., Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190, (4), 1004-10.
81. Edwards, T.; Burke, P.; Smalley, H.; Hobbs, G., *Trichomonas vaginalis*: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. *Crit Rev Microbiol* 2016, 42, (3), 406-17.
82. Wolner-Hanssen, P.; Krieger, J. N.; Stevens, C. E.; Kiviat, N. B.; Koutsky, L.; Critchlow, C.; DeRouen, T.; Hillier, S.; Holmes, K. K., Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. *JAMA* 1989, 261, (4), 571-6.
83. Hobbs, M. M.; Sena, A. C., Modern diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 434-8.
84. Vieira-Baptista, P.; Bornstein, J., Candidiasis, Bacterial Vaginosis, Trichomoniasis and Other Vaginal Conditions Affecting the Vulva. In *Vulvar Disease: Breaking the Myths*, Bornstein, J., Ed. Springer International Publishing: Cham, 2019; pp 167-205.
85. Ohlemeyer, C. L.; Hornberger, L. L.; Lynch, D. A.; Swierkosz, E. M., Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in adolescent females: InPouch TV culture versus wet-mount microscopy. *The Journal of Adolescent Health* : official publication of the Society for Adolescent Medicine 1998, 22, (3), 205-8.
86. Rivers, C. A.; Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Diagnostic rates differ on the basis of the number of read days with the use of the InPouch culture system for *Trichomonas vaginalis* screening. *J Clin Microbiol* 2013, 51, (11), 3875-6.
87. Gaydos, C. A.; Hobbs, M.; Marrazzo, J.; Schwebke, J.; Coleman, J. S.; Masek, B.; Dize, L.; Jang, D.; Li, J.; Chernesky, M., Rapid Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* by Testing Vaginal Swabs in an Isothermal Helicase-Dependent AmpliVue Assay. *Sex Transm Dis* 2016, 43, (6), 369-73.
88. Gaydos, C. A.; Schwebke, J.; Dombrowski, J.; Marrazzo, J.; Coleman, J.; Silver, B.; Barnes, M.; Crane, L.; Fine, P., Clinical performance of the Solana(R) Point-of-Care *Trichomonas* Assay from clinician-collected vaginal swabs and urine specimens from symptomatic and asymptomatic women. *Expert Rev Mol Diagn* 2017, 17, (3), 303-306.
89. Schwebke, J. R.; Hobbs, M. M.; Taylor, S. N.; Sena, A. C.; Catania, M. G.; Weinbaum, B. S.; Johnson, A. D.; Getman, D. K.; Gaydos, C. A., Molecular testing for *Trichomonas vaginalis* in women: results from a prospective U.S. clinical trial. *J Clin Microbiol* 2011, 49, (12), 4106-11.
90. Van Der Pol, B.; Williams, J. A.; Taylor, S. N.; Cammarata, C. L.; Rivers, C. A.; Body, B. A.; Nye, M.; Fuller, D.; Schwebke, J. R.; Barnes, M.; Gaydos, C. A., Detection of *Trichomonas vaginalis* DNA by use of self-obtained vaginal swabs with the BD ProbeTec Qx assay on the BD Viper system. *J Clin Microbiol* 2014, 52, (3), 885-9.
91. Schwebke, J. R.; Gaydos, C. A.; Davis, T.; Marrazzo, J.; Furgerson, D.; Taylor, S. N.; Smith, B.; Bachmann, L. H.; Ackerman, R.; Spurrell, T.; Ferris, D.; Burnham, C. A.; Reno, H.; Lebed, J.; Eisenberg, D.; Kerndt, P.; Philip, S.; Jordan, J.; Quigley, N., Clinical Evaluation of the Cepheid Xpert TV Assay for Detection of *Trichomonas vaginalis* with Prospectively Collected Specimens from Men and Women. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (2).
92. Van Der Pol, B., A profile of the cobas(R) TV/ MG test for the detection of *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma genitalium*. *Expert Rev Mol Diagn* 2020, 20, (4), 381-386.
93. Van Der Pol, B.; Torres-Chavolla, E.; Kodsi, S.; Cooper, C. K.; Davis, T. E.; Fife, K. H.; Taylor, S. N.; Augenbraun, M. H.; Gaydos, C. A., Clinical Performance of the BD CTGCTV2 Assay for the BD MAX System for Detection of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and *Trichomonas vaginalis* Infections. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (2), 134-140.
94. Morris, S. R.; Bristow, C. C.; Wierzbicki, M. R.; Sarno, M.; Asbel, L.; French, A.; Gaydos, C. A.; Hazan, L.; Mena, L.; Madhivanan, P.; Philip, S.; Schwartz, S.; Brown, C.; Styers, D.; Waymer, T.; Klausner, J. D., Performance of a single-use, rapid, point-of-care PCR device for the detection of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, and *Trichomonas vaginalis*: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2021, 21, (5), 668-676.
95. Howe, K.; Kissinger, P. J., Single-Dose Compared With Multidose Metronidazole for the Treatment of Trichomoniasis in Women: A Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2017, 44, (1), 29-34.
96. Committee on Practice, B.-G., Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. *Obstet Gynecol* 2020, 135, (1), e1-e17.
97. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R.; Nyirjesy, P.; Kaufman, G.; Mena, L. A.; Lazenby, G. B.; Van Gerwen, O. T.; Graves, K. J.; Arbuckle, J.; Carter, B. A.; McMahon, C. P.; Eder, S.; Shaw, J.; Pandey, B.; Chavoustie, S. E., Efficacy and Safety of Single Oral Dosing of Secnidazole for Trichomoniasis in Women: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Delayed-Treatment Study. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (6), e1282-e1289.
98. Muzny, C. A.; Van Gerwen, O. T.; Legendre, D., Secnidazole: a treatment for trichomoniasis in adolescents and adults. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2022.

99. Craig-Kuhn, M. C.; Granade, C.; Muzny, C. A.; Van Der Pol, B.; Lillis, R.; Taylor, S. N.; Schmidt, N.; Martin, D. H.; Kissinger, P., Optimal Timing for Trichomonas vaginalis Test of Cure Using Nucleic Acid Amplification Testing. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (5), 312-316.
100. Schwandt, A.; Williams, C.; Beigi, R. H., Perinatal transmission of Trichomonas vaginalis: a case report. *J Reprod Med* 2008, 53, (1), 59-61.
101. Trintis, J.; Epie, N.; Boss, R.; Riedel, S., Neonatal Trichomonas vaginalis infection: a case report and review of literature. *Int J STD AIDS* 2010, 21, (8), 606-7.
102. Carter, J. E.; Whithaus, K. C., Neonatal respiratory tract involvement by Trichomonas vaginalis: a case report and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg* 2008, 78, (1), 17-9.
103. Burtin, P.; Taddio, A.; Ariburnu, O.; Einarson, T. R.; Koren, G., Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172, (2 Pt 1), 525-9.
104. Caro-Patón, T.; Carvajal, A.; Martín de Diego, I.; Martín-Arias, L. H.; Alvarez Requejo, A.; Rodríguez Pinilla, E., Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997, 44, (2), 179-82.
105. Evaldson, G. R.; Lindgren, S.; Nord, C. E.; Rane, A. T., Tinidazole milk excretion and pharmacokinetics in lactating women. *Br J Clin Pharmacol* 1985, 19, (4), 503-7.
106. Garcia-Rubio, I.; Martínez-Cocera, C.; Santos Magadan, S.; Rodríguez-Jimenez, B.; Vazquez-Cortes, S., Hypersensitivity reactions to metronidazole. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006, 34, (2), 70-2.
107. Gendelman, S. R.; Pien, L. C.; Gutta, R. C.; Abouhassan, S. R., Modified oral metronidazole desensitization protocol. *Allergy Rhinol (Providence)* 2014, 5, (2), 66-9.
108. Madsen, J. T.; Thormann, J.; Kerre, S.; Andersen, K. E.; Goossens, A., Allergic contact dermatitis to topical metronidazole - 3 cases. *Contact Dermatitis* 2007, 56, (6), 364-6.
109. Mishra, D.; Mobashir, M.; Zaheer, M. S., Fixed drug eruption and cross-reactivity between tinidazole and metronidazole. *Int J Dermatol* 1990, 29, (10), 740.
110. Kanwar, A. J.; Sharma, R.; Rajagopalan, M.; Kaur, S., Fixed drug eruption due to tinidazole with cross-reactivity with metronidazole. *Dermatologica* 1990, 180, (4), 277.
111. Macy, E.; Romano, A.; Khan, D., Practical Management of Antibiotic Hypersensitivity in 2017. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017, 5, (3), 577-586.
112. Van Gerwen, O. T.; Camino, A. F.; Bourla, L. N.; Legendre, D.; Muzny, C. A., Management of Trichomoniasis in the Setting of 5-Nitroimidazole Hypersensitivity. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (8), e1111-e1115.
113. Kurohara, M. L.; Kwong, F. K.; Lebherz, T. B.; Klaustermeyer, W. B., Metronidazole hypersensitivity and oral desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88, (2), 279-80.
114. Pearlman, M. D.; Yashar, C.; Ernst, S.; Solomon, W., An incremental dosing protocol for women with severe vaginal trichomoniasis and adverse reaction to metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174, (3), 934-6.
115. Muzny, C.; Barnes, A.; Mena, L., Symptomatic Trichomonas vaginalis infection in the setting of severe nitroimidazole allergy: successful treatment with boric acid. *Sex Health* 2012, 9, (4), 389-91.
116. Backus, K. V.; Muzny, C. A.; Beauchamps, L. S., Trichomonas vaginalis Treated With Boric Acid in a Metronidazole Allergic Female. *Sex Transm Dis* 2017, 44, (2), 120.
117. Aggarwal, A.; Shier, R. M., Recalcitrant Trichomonas vaginalis infections successfully treated with vaginal acidification. *J Obstet Gynaecol Can* 2008, 30, (1), 55-58.
118. Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.; Weitz, M. V.; Leaman, D. J.; Gelone, S. P., Difficult-to-treat trichomoniasis: results with paramomycin cream. *Clin Infect Dis* 1998, 26, (4), 986-8.
119. Helms, D. J.; Masure, D. J.; Secor, W. E.; Workowski, K. A., Management of trichomonas vaginalis in women with suspected metronidazole hypersensitivity. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198, (4), 370 e1-7.
120. Keating, M. A.; Nyirjesy, P., Trichomonas vaginalis Infection in a Tertiary Care Vaginitis Center. *Sex Transm Dis* 2015, 42, (9), 482-5.
121. Kirkcaldy, R. D.; Augostini, P.; Asbel, L. E.; Bernstein, K. T.; Kerani, R. P.; Mettenbrink, C. J.; Pathela, P.; Schwabke, J. R.; Secor, W. E.; Workowski, K. A.; Davis, D.; Braxton, J.; Weinstock, H. S., Trichomonas vaginalis antimicrobial drug resistance in 6 US cities, STD Surveillance Network, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 2012, 18, (6), 939-43.
122. Schwabke, J. R.; Barrientes, F. J., Prevalence of Trichomonas vaginalis isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50, (12), 4209-10.
123. Bosserman, E. A.; Helms, D. J.; Masure, D. J.; Secor, W. E.; Workowski, K. A., Utility of antimicrobial susceptibility testing in Trichomonas vaginalis-infected women with clinical treatment failure. *Sex Transm Dis* 2011, 38, (10), 983-7.
124. Sobel, J. D.; Nyirjesy, P.; Brown, W., Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis. *Clin Infect Dis* 2001, 33, (8), 1341-6.

125. Nyirjesy, P.; Gilbert, J.; Mulcahy, L. J., Resistant trichomoniasis: successful treatment with combination therapy. *Sex Transm Dis* 2011, 38, (10), 962-3.
126. Gatski, M.; Martin, D. H.; Levison, J.; Mena, L.; Clark, R. A.; Murphy, M.; Henderson, H.; Schmidt, N.; Kissinger, P., The influence of bacterial vaginosis on the response to *Trichomonas vaginalis* treatment among HIV-infected women. *Sex Transm Infect* 2011, 87, (3), 205-8.
127. Adamski, A.; Clark, R. A.; Mena, L.; Henderson, H.; Levison, J.; Schmidt, N.; Gebrekristos, H. T.; Martin, D. H.; Kissinger, P., The influence of ART on the treatment of *Trichomonas vaginalis* among HIV-infected women. *Clin Infect Dis* 2014, 59, (6), 883-7.
128. Kissinger, P.; Adamski, A.; Clark, R. A.; Mena, L.; Levison, J.; Martin, D. H., Does Antiretroviral Therapy Interfere With the Treatment of *Trichomonas vaginalis* Among HIV+ Women? *Sex Transm Dis* 2013, 40, (6), 506-7.
129. Lazenby, G. B.; Unal, E. R.; Andrews, A. L.; Simpson, K., Cost-effectiveness analysis of annual *Trichomonas vaginalis* screening and treatment in HIV-positive women to prevent HIV transmission. *Sex Transm Dis* 2014, 41, (6), 353-8.
130. Lyng, J.; Christensen, J., A double-blind study of the value of treatment with a single dose tinidazole of partners to females with trichomoniasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981, 60, (2), 199-201.
131. Kissinger, P.; Schmidt, N.; Mohammed, H.; Lechlitter, J. S.; Gift, T. L.; Meadors, B.; Sanders, C.; Farley, T. A., Patient-delivered partner treatment for *Trichomonas vaginalis* infection: a randomized controlled trial. *Sex Transm Dis* 2006, 33, (7), 445-50.
132. Schwebke, J. R.; Desmond, R. A., A randomized controlled trial of partner notification methods for prevention of trichomoniasis in women. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (6), 392-6.

VAGINOSI CITOLITICA, LATTOBACILLOSI LEPTOTRICOSI

6

(ordine alfabetico)

Roni Kraut
Pedro Vieira-Baptista

6.1

Introduzione

I lattobacilli sono sempre stati considerati i batteri "buoni" e "protettivi" della vagina pertanto un eccesso o un'anomalia di questi microrganismi non ha mai costituito un problema. La vaginosi citolitica (VC), la lattobacillosi e la leptotricosi sono condizioni caratterizzate dalla presenza di lattobacilli in sovrannumero o di dimensioni superiori rispetto al normale. La classificazione di queste condizioni sono tuttavia controverse e se alcuni esperti le ritengono poco definite, altri le segnalano fino al 5% di tutti i casi di vaginite.^{1,2} I lattobacilli sono stati a lungo considerati un marker della salute vaginale, il che può contribuire allo scetticismo di alcuni autori nei confronti di queste patologie.

La VC è caratterizzata da un sovrannumero di lattobacilli e dalla citolisi. I termini lattobacillosi e leptotricosi sono spesso utilizzati in modo intercambiabile e le definizioni sono in continua evoluzione. L'approccio attuale è quello di considerare la lattobacillosi come un aumento del numero di lattobacilli senza citolisi, probabilmente nello spettro della VC, e la leptotricosi come un'entità separata caratterizzata dalla presenza di batteri allungati, serpiginosi, ritenuti lattobacilli, in assenza di citolisi.^{3,4}

6.2

Vaginosi citolitica

La VC fu descritta in alcuni studi già dal 1961.⁵ Nel 1991, Cibley *et al.* pubblicarono studio pilota per questa condizione sulla base della loro esperienza nella pratica clinica.⁶ Nel loro studio ipotizzarono l'esistenza della vaginosi citolitica, ne coniarono il termine, fornirono criteri diagnostici clinici e suggerirono opzioni di trattamento. Tuttavia, il loro lavoro fu criticato per la mancanza di metodologia scientifica, per questo motivo la VC è rimasta una condizione poco conosciuta, poco studiata e controversa.

Prevalenza ed epidemiologia

Gli studi disponibili suggeriscono che la prevalenza della VC nelle donne sintomatiche può essere di circa il 5%.^{2,7-14} Tuttavia, questo dato rimane poco chiaro a causa dell'esiguo numero di studi, della loro qualità complessivamente bassa, delle diverse tecniche diagnostiche utilizzate e della mancanza di criteri standardizzati.

Uno studio osservazionale di prevalenza ha rilevato che le donne in gravidanza con VC hanno una minore probabilità di colonizzazione da streptococchi di gruppo B.¹⁵

Fattori di rischio

L'evidenza suggerisce che la citolisi può verificarsi più comunemente in gravidanza e nelle donne <40 anni, al contrario sembra essere meno comune nelle donne con rapporti sessuali frequenti.¹⁵⁻¹⁷ Non è attualmente chiaro se fattori geografici o etnici siano coinvolti nella prevalenza.

Complicanze

Pochissimi studi hanno esaminato le possibili complicanze della VC e la maggior parte di essi presenta un significativo rischio di bias. La maggior parte degli studi si concentra sulla gravidanza^{5,7,15} e sulla displasia cervicale.¹⁸⁻²⁰ Uno studio caso-controllo ha concluso che le donne

con VC hanno una probabilità maggiore di soffrire di vulvodinia.²¹

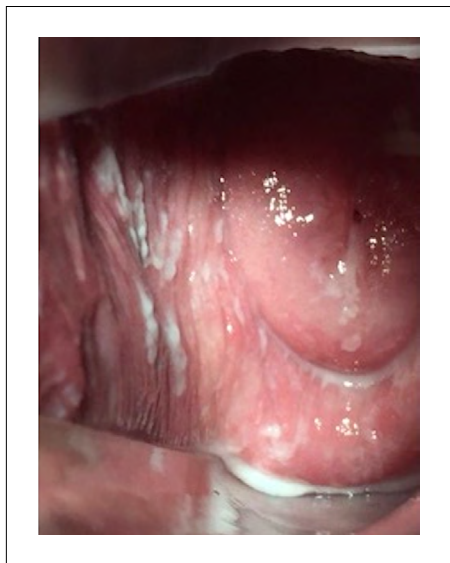


Figura 6.1 Secrezione vaginale tipica associata a vaginosi citolica.

Segni e sintomi

La VC può essere asintomatica oppure manifestarsi con eritema, gonfiore ed erosioni, leucorrea, prurito, bruciore, disuria, dolore e dispareunia. I sintomi tendono a essere ciclici, peggiorando dopo l'ovulazione e migliorando con l'inizio delle mestruazioni. I segni e i sintomi della VC si sovrappongono a quelli della candidosi vulvovaginale, rendendo difficile l'identificazione della malattia.¹⁶

Diagnosi

La diagnosi può essere fatta con l'uso della microscopia a fresco³ oppure utilizzando la colorazione di Gram o il Pap-test.²² (Figura 6.2).

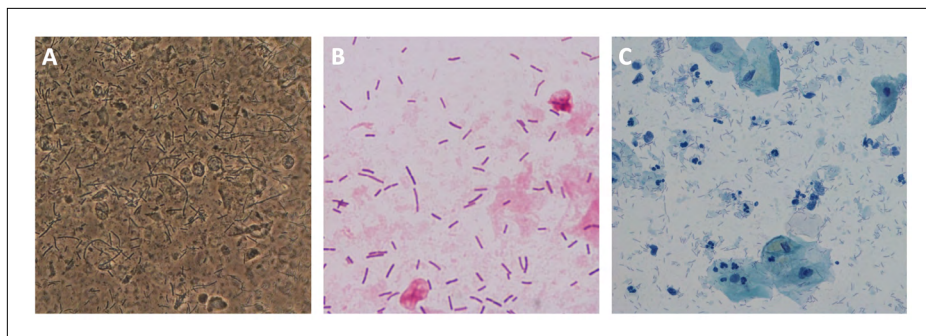


Figura 6.2 Vaginosi citolitica.

A– Microscopia a fresco (400x, contrasto di fase) B– Colorazione di Gram (1000x, immersione in olio)

C– Pap test (convenzionale) (400x)

Alla microscopia si nota la presenza di abbondanti lattobacilli di lunghezza variabile; gli altri batteri sono tipicamente scarsi o, più spesso, assenti; le cellule epiteliali sono frammentate (nuclei nudi e detriti citoplasmatici) e l'infiammazione è assente. (Tabella 6.1) (Figura 6.2 A) Le colture per *Candida spp.* sono essenziali, ma entrambe le entità possono coesistere.

Il pH è basso (spesso intorno a 3,6) e lo whiff test è negativo. Ad oggi, non esistono test molecolari disponibili in commercio per la diagnosi.

TABELLA 6.1 Criteri diagnostici per la vaginosi citolitica.

* Criteri di Donders I o IIa o criteri di Hay-Ison grado I o II^{23,24}

Criteri (tutti necessari)	Metodo
1. Lattobacilli pleomorfi abbondanti 2. Altri batteri scarsi/assenti 3. Cellule epiteliali frammentate 4. Infiammazione assente	Microscopia a fresco, colorazione di Gram o Pap test

La diagnosi differenziale comprende principalmente la candidosi vulvovaginale, in particolare la candidosi *non albicans* nella quale il sintomo predominante può essere il bruciore.

Trattamento

La diagnosi incidentale di un pattern citolitico in donne asintomatiche non deve indurre al trattamento.

Il trattamento più comunemente usato è il bicarbonato di sodio, sotto forma di lavande o semicupi. (Tabella 6.2) Di solito, il sollievo è maggiore se il trattamento viene effettuato al mattino. Per quanto riguarda la durata, mentre in alcuni casi sono sufficienti due settimane di trattamento, la maggior parte delle donne dovrà utilizzarlo per diversi mesi o anni al bisogno. Per alcune donne può essere utile annotare i sintomi in un calendario, in modo da poter stabi-

lire uno schema di ricorrenza e prevedere quando ricorrere alla profilassi. Solitamente il trattamento non cura la VC (a livello microscopico o clinico), ma permette di controllare i sintomi.

Gli antibiotici vaginali sono stati suggeriti come opzione di seconda linea se il bicarbonato di sodio si rivela insufficiente, ma i dati sono scarsi e l'effetto sembra essere transitorio.

TABELLA 6.2 Trattamenti per la vaginosi citolitica		
Trattamento		
Prima linea	Bicarbonato di sodio 30-40 g/L (semicupi o lavande)	Una volta al giorno per 2 settimane
	Interrompere l'uso di tamponi	Fino alla risoluzione dei sintomi
	Interrompere il trattamento antimicotico, gli antibiotici e i probiotici	
	Usare solo acqua e sapone per lavare l'area genitale	
Alternative	Clindamicina crema (2%)	Una volta al giorno per 5 giorni
	Amoxicillina 500 mg	3 volte al giorno per os per 7 giorni

Secondo la nostra esperienza clinica, il cambiamento del metodo contraccettivo non ha alcuna impatto in presenza di un pattern citolitico o nel controllo dei sintomi.

Se la VC coesiste con la *Candida spp.* si consiglia di trattare adeguatamente quest'ultima e se i sintomi persistono, verificare se il microrganismo è stato eliminato.

Condizioni particolari (infanzia, gravidanza, post-parto/allattamento, menopausa, immunosoppressione)

Durante la gravidanza è comune il riscontro di un pattern citolitico che di solito è asintomatico ed è probabile che sia protettivo. Generalmente non si consiglia un trattamento in questa fase tuttavia, se necessario, l'unica opzione è rappresentata dai semicupi.

Prospettive future

La VC è una condizione poco conosciuta e poco studiata. È stato suggerito che i sintomi e i segni sono fisiologici,²⁵ e di solito non viene considerata nella diagnosi differenziale delle donne che presentano problemi vulvovaginali.²⁶ È necessario stabilire una tecnica diagnostica oggettiva *gold-standard* e poi utilizzarla delineare ulteriormente questa condizione ancora equivoca.

6.3

Leptotricosi

Questi batteri furono descritti per la prima volta nel 1861²⁷ e da allora è possibile ritrovarli in campioni di Pap test. Il più antico riferimento clinico a questa patologia proviene da un articolo

di Horowitz *et al.* pubblicato nel 1994, in cui vengono descritte donne con sintomi ciclici (irritazione, bruciore e perdite vaginali), che iniziano 7-10 giorni prima delle mestruazioni, nelle quali sono stati identificati bacilli anaerobi lunghi e serpiginosi.²⁸ Non è ancora chiaro se la leptotricosi possa essere l'unica causa dei sintomi vulvovaginali e molto spesso è presente insieme ad altre condizioni.²⁹ Sebbene di solito si presuma che le leptotrix siano lattobacilli, ad oggi non è stato definito a quale specie appartengano. Una teoria è che si tratti di comuni lattobacilli che in seguito all'utilizzo di antibiotici o antimicotici acquisiscono queste caratteristiche.⁴

Prevalenza ed epidemiologia

Esistono pochi dati sulla prevalenza della patologia. Uno studio del 1952 ha riportato la presenza di leptotricosi nel 15,2% delle donne di etnia africana in gravidanza, contro lo 0,5% delle donne caucasiche.²⁷

Uno studio russo su casi singoli del 1997 ha riportato una prevalenza di questi batteri nelle perdite genitali (sia di maschi che di femmine) del 4%.³⁰ Nel 2016, Meštrović *et al.* hanno riscontrato un tasso simile in campioni di Pap test.²⁹ Più recentemente, in uno studio che ha coinvolto 3620 donne, è stato stabilito un tasso del 2,8%.⁴

Lo studio originale di Horowitz *et al.* ha rilevato che l'età media delle donne colpite era di 33 anni (range 24-59 anni) e ha riscontrato la patologia anche in donne in postmenopausa e dopo isterectomia.²⁸ In questo studio, le specie di lattobacilli più comunemente identificate erano *L. acidophilus* e *L. casei* e la maggior parte erano forti produttori di perossido di idrogeno. Tuttavia, non è chiaro se queste specie corrispondessero o meno alla leptotricosi. In uno studio più recente, l'età media delle donne colpite era di 38,8±10,65 anni (range 18-76).³¹

Fattori di rischio

Non sono stati chiaramente identificati fattori di rischio. Uno studio ha mostrato una maggiore prevalenza della leptotricosi nelle donne affette da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) (rischio relativo 3,0, 95% CI, 1,6-5,7), ma non è stata fornita alcuna spiegazione.⁴

Alcune teorie suggeriscono che l'uso precedente di antibiotici possa essere associato alla comparsa di questi microrganismi, analogamente a quanto accade con altre specie batteriche.²⁸ La maggior parte delle donne riferisce precedenti episodi di candidosi e trattamenti antimicotici³² ma non è chiaro se le due cose siano causalmente associate o se si sia trattato di una diagnosi non confermata e di un trattamento empirico.

In uno studio osservazionale in cui non vi era una chiara distinzione tra VC e lattobacillosi è stato suggerito che il peggioramento dei sintomi potrebbe essere associato all'ingestione di prodotti lattiero-caseari.³³

Sebbene la natura dell'associazione sia sconosciuta, uno studio ha correlato la presenza di infezione da *Leptothrix* con quella di *T. vaginalis*, portando alcuni autori a raccomandare l'esclusione di quest'ultima quando viene identificata la prima.²⁹ Studi più recenti non sostengono tale necessità.⁴

Complicanze

Uno studio presentato nel 2013 ha evidenziato una prevalenza del 13% di lattobacillosi/leptotricosi nelle donne con dolore vulvare, ma non è chiaro se questa condizione venisse distinta o meno dalla VC.³³

In uno studio non è stata riscontrata alcuna associazione tra la presenza di leptotricosi e gli esiti negativi dei trattamenti di fertilità o il rischio più elevato di displasia cervicale.⁴

Segni e sintomi

La maggior parte delle donne in cui viene identificata la leptotricosi è asintomatica.^{4,29}

Horowitz *et al* hanno riportato i seguenti sintomi: perdite dense, bianche, cagliate o cremose (83,3%), irritazione vulvare (20,0%), bruciore (63,3%) o prurito (86,7%). Tali sintomi sono tendenzialmente ciclici, con un picco immediatamente prima delle mestruazioni ed un calo una volta iniziate.²⁸ L'esame vulvare è di solito irrilevante, ma possono essere presenti un discreto eritema ed edema della vulva ed un enantema vaginale. L'aspetto della cervice non è rilevante.^{27,34} Dal momento che questi sintomi e segni si sovrappongono alla candidosi vulvovaginale, le donne spesso si presentano dopo molto tempo (media 22,9 mesi, range 1-84 mesi) e sono già state sottoposte a diversi trattamenti inefficaci.²⁸ Nello studio di Vieira-Baptista *et al*. la durata media dei sintomi è stata di $12,8 \pm 9,36$ mesi ed è risultata significativamente più breve rispetto a quella delle donne che avevano un'altra spiegazione per i loro sintomi vulvovaginali.⁴

Diagnosi

La diagnosi viene solitamente effettuata utilizzando la microscopia a fresco, identificando i

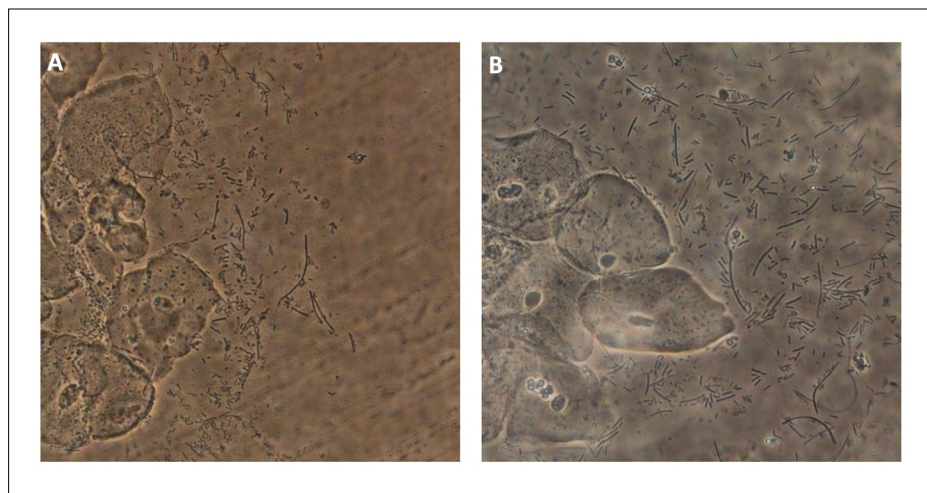


Figura 6.3 Leptothrix vista in microscopia a fresco (400x, contrasto di fase).

A– Leptothrix e microbiota normale B– Leptothrix e blastospore di *Candida spp.*

lattobacilli allungati in assenza di citolisi. In alcuni casi, questi lattobacilli sono molto lunghi (60 µm, range 40-75 µm), serpiginosi, non mobili, non ramificati e talvolta segmentati.²⁸ "Leptothrix" può associarsi a diversi tipi di microbiota, infiammazione e altre condizioni. (Figura 6.3)

In uno studio, *T. vaginalis* era presente anche nel 18% dei casi e *Candida spp.* nel 2%,^{27,35,36} ma studi più recenti non hanno confermato l'associazione con la tricomoniasi. Infatti, la leptotri-cosi è stata riscontrata più spesso con un microbiota normale (nel 63,7% dei casi) ed è stata associata a un rischio maggiore di candidosi e ad un rischio minore di vaginosi batterica e vaginosi citolitica.⁴

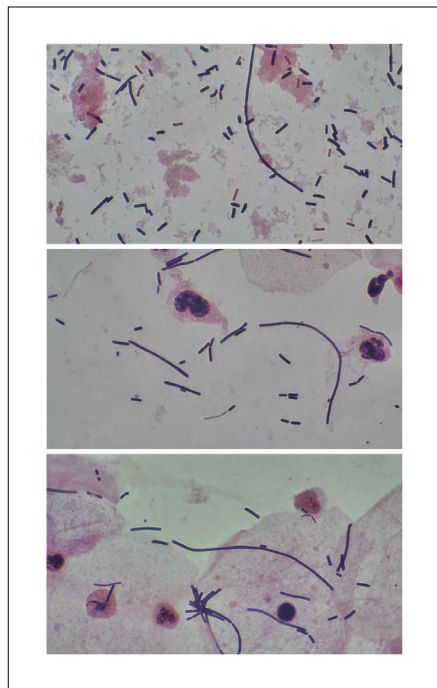


Figura 6.4 Leptothrix osservato con colorazione di Gram (1000x, obiettivo ad immersione).

Quando vengono osservati su Pap test questi batteri tendono a colorarsi di blu.³⁷ La diagnosi è più facile nello striscio convenzionale piuttosto che nella citologia in fase liquida.²⁹ Con la colorazione di Gram questi batteri si presentano come bastoncini Gram positivi.²⁹ (Figura 6.4)

Il pH è stato descritto come compreso in un intervallo da basso a normale (3,6-4,7).^{4,28,38}

La diagnosi differenziale include la vulvodinia³² e la presenza di *Actinomyces spp.* che di solito si ramificano formando angoli acuti e si riscontrano più spesso nelle donne con dispositivi di contraccezione intrauterina.³⁷

Trattamento

Se sono presenti altre alterazioni (vaginosi batterica, *Candida spp.*, tricomoniasi, pattern citolitico) si deve presumere che queste siano la causa dei sintomi.

Gli studi iniziali sulla patologia hanno rilevato che i lattobacilli coinvolti sono sensibili *in vitro* a penicillina, ampicillina, tetraciclina, clindamicina e doxiciclina e resistenti a metronidazolo, trimetoprim, gentamicina, amikacina, tobramicina, cefalexina e ofloxacina.

Nello studio di Horowitz *et al.* la gestione di attesa fino a 3-4 mesi non è stata efficace. L'uso di amoxicillina e clavulanato ha portato alla scomparsa dei sintomi nell'86,5% dei casi. La doxiciclina è stata efficace in tutti e sei i casi in cui è stata prescritta. Non ci sono state recidive cliniche o microscopiche durante il periodo di *follow-up* di 18 mesi.²⁸ Non sono stati eseguiti studi di controllo.

L'uso di lavaggi con bicarbonato di sodio potrebbe essere utile in alcune donne, ma i dati a disposizione sono scarsi.^{4,34}

TABELLA 6.3 Opzioni terapeutiche per il trattamento del leptotrix			
Prima opzione	Amoxicilina + ácido clavulánico 500/125	3 volte al giorno per 7 gg	
Seconda linea	Doxiciclina 100 mg	2 volte al giorno per via orale per 5 gg	In caso di allergia alla penicillina o fallimento terapeutico con amoxicillina e ácido clavulánico
	Nifuratel 200 mg e Nifuratel 500 mg + nistatina 200.000 UI	3 volte al giorno per via orale per 7 gg e 1 volta al giorno per via vaginale per 7 gg	Scarse evidenze
	Bicarbonato di sodio 30-40 g/l (bidet o irrigazioni vaginali)	Una volta al giorno per 2 settimane	Scarse evidenze e risultati limitati

Situazioni speciali (infanzia, gravidanza, post partum/allattamento, menopausa, immunosoppressione)

Nessun dato disponibile.

6.4

Prospettive future

Sono necessari studi epidemiologici più rigorosi per comprendere appieno il ruolo di questi batteri nella salute e nella malattia.

Ad oggi non sono stati riportati studi di sequenziamento dell'rRNA 16S. Una migliore comprensione delle specie esatte coinvolte e la loro fisiologia potrebbero aiutare a chiarirne il ruolo e i rischi associati con la loro presenza (se presente) e, se necessario, trattare in modo più razionale.²⁹

Raccomandazioni

Raccomandazioni	Qualità delle evidenze	Forza delle raccomandazioni
La diagnosi di vaginosi citolitica può essere fatta con l'uso di microscopia s fresco , colorazione gram o PAP.	4	C
Le colture per <i>Candida spp.</i> sono raccomandate in tutti i casi.	5	D
Un incrementato valore di pH esclude la diagnosi di vaginosi citolitica.	4	C
La diagnosi incidentale di vaginosi citolitica in donna asintomatica non necessita di trattamento.	5	D
Se la vaginosi citolitica coesiste con <i>Candida spp.</i> , farmaci antifungini dovrebbero essere prescritti per prim.	5	D
Bicarbonato di sodio (lavande o ovuli) e' il trattamento di prima scelta for la vaginosi citolitica.	4	D
Il trattamento della vaginosi citolitica non e' raccomandato in gravidanza.	5	D

Leptothrix dovrebbe essere considerato possibile causa di sintomi in assenza di altre possibili cause.	4	C
Non esiste alcuna raccomandazione per escludere la presenza di <i>Trichomonas vaginalis</i> quando viene identificata leptothrix	4	C

Bibliografia

- Voytik, M.; Nyirjesy, P., Cytolytic Vaginosis: a Critical Appraisal of a Controversial Condition. *Current Infectious Disease Reports* 2020, 22, (10), 26.
- Wathne, B.; Holst, E.; Hovelius, B.; Mårdh, P. A., Vaginal discharge—comparison of clinical, laboratory and microbiological findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994, 73, (10), 802-8.
- Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Cherey, F.; Stockdale, C. K., The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
- Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Preti, M.; Sousa, C.; Caiano, F.; Stockdale, C. K.; Bornstein, J., Vaginal Leptothrix: An Innocent Bystander? *Microorganisms* 2022, 10, (8).
- Zidovsky, J., The significance of parabasal ("postnatal") cells in the vaginal smear in prolonged pregnancy. *Acta Cytol* 1961, 5, 393-398.
- Cibley, L. J.; Cibley, L. J., Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165, (4 Pt 2), 1245-9.
- Akgun, I.; Yazici Ensari, L., Cytolytic vaginosis: May cause infertility?. *Virchows Arch* 2012, 461, S1-S332.
- Azevedo, S.; Lima-Silva, J.; Vieira-Baptista, P., Impact of the Sampling Site in the Result of Wet Mount Microscopy. *J Low Genit Tract Dis* 2019, 23, (2), 176-181.
- Batashki, I.; Markova, D.; Milchev, N., [Frequency of cytolytic vaginosis—examination of 1152 patients]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2009, 48, (5), 15-6.
- Cerikcioglu, N.; Beksac, M. S., Cytolytic vaginosis: misdiagnosed as candidal vaginitis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004, 12, (1), 13-6.
- Demirezen, S., Cytolytic vaginosis: examination of 2947 vaginal smears. *Cent Eur J Public Health* 2003, 11, (1), 23-4.
- Fan, A. P.; Xue, F. X., [Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its mixed infections]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2010, 45, (12), 904-8.
- Moghaddam, N.; Rajabi, P., The relationship between symptomatic vaginal candidiasis and lactobacillus flora, using methenamine silver staining method. *RMJ* 2009, 34, 82-85.
- Raykova, V.; Baykushev, R.; Milanova, K.; Mitov, I., Prevalence of cytolytic vaginosis in symptomatic Bulgarian women — need for microbiological study. *Acta Microbiol Bulg* 2018, 34, 95-99.
- Rocchetti, T. T.; Marconi, C.; Rall, V. L.; Borges, V. T.; Corrente, J. E.; da Silva, M. G., Group B streptococci colonization in pregnant women: risk factors and evaluation of the vaginal flora. *Arch Gynecol Obstet* 2011, 283, (4), 717-21.
- Yang, S.; Zhang, Y.; Liu, Y.; Wang, J.; Chen, S.; Li, S., Clinical Significance and Characteristic Clinical Differences of Cytolytic Vaginosis in Recurrent Vulvovaginitis. *Gynecol Obstet Invest* 2017, 82, (2), 137-143.
- Giraldo, P.; Amara, I. R.; Goncalves, A.; Vicentini, R.; Martins, C.; Giraldo, H.; Fachini, A., [Influence of frequency of vaginal intercourse and the use of douching on vaginal microbiota] *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005, 27, 257-262.
- Nasielli, K.; Dudkiewicz, J.; Nasielli, M.; Hjerpe, A.; Silfverswärd, C., The occurrence of *Bacillus vaginalis* Döderlein and cytotoxicity in dysplasia, carcinoma in situ, and invasive carcinoma of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1972, 16, (1), 21-5.
- Silva, C.; Almeida, E. C.; Côbo Ede, C.; Zeferino, V. F.; Murta, E. F.; Etchebehere, R. M., A retrospective study on cervical intraepithelial lesions of low-grade and undetermined significance: evolution, associated factors and cytohistological correlation. *Sao Paulo Med J* 2014, 132, (2), 92-6.
- Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Tavares, S.; Beires, J.; Donders, G., Cytolytic vaginosis does not have an impact on human papilloma virus (HPV) infection and cervical dysplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2017, 21, (S27).
- Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Xavier, J.; Beires, J.; Donders, G., Vaginal flora influences the risk of vulvodynia. *J Low Genit Tract Dis* 2017, 21, S26.
- Garg, K.; Khare, A.; Bansal, R.; Sharma, S.; Chaudhary, N., Effects of Different Contraceptive Methods on Cervico-Vaginal Cytology. *J Clin Diagn Res* 2017, 11, (7), Ec09-ec11.
- Ison, C. A.; Hay, P. E., Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002, 78, (6), 413-5.
- Donders, G. G. G.; Bellen, G.; Grincevičienė, S.; Ruban, K.; Vieira-Baptista, P., Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol* 2017, 168, (9-10), 845-858.

25. Kaufman, R.; Friedrich, E.; Gardner, H., Benign diseases of the vulva and vagina. 3rd ed ed.; *Year Book Medical Publishers: Chicago*, 1989.
26. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
27. Feo, L. G.; Dellette, B. R., Leptotrichia (*Leptothrix*) vaginalis. *Am J Obstet Gynecol* 1952, 64, (2), 382-6.
28. Horowitz, B. J.; Mårdh, P. A.; Nagy, E.; Rank, E. L., Vaginal lactobacillosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 170, (3), 857-61.
29. Meštrović, T.; Profožić, Z., Clinical and microbiological importance of *Leptothrix vaginalis* on Pap smear reports. *Diagn Cytopathol* 2016, 44, (1), 68-9.
30. Pliutko, A. M., [Laboratory diagnosis of bacterial vaginosis]. *Klin Lab Diagn* 1997, (3), 16-8.
31. Vieira-Baptista, P.; Bornstein, J., Candidiasis, Bacterial Vaginosis, Trichomoniasis and Other Vaginal Conditions Affecting the Vulva. In *Vulvar Disease: Breaking the Myths*, Bornstein, J., Ed. Springer International Publishing: Cham, 2019; pp 167-205.
32. Paavonen, J., Vulvodynia—a complex syndrome of vulvar pain. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995, 74, (4), 243-7.
33. Ricci, P.; Troncoso, J., Lactobacillosis and Chronic Vulvar Pain: Looking for High-Risk Factors as Precursors in Women Who Developed Vulvodynia. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2013, 20, (6).
34. Hills, R. L., Cytolytic vaginosis and lactobacillosis. Consider these conditions with all vaginosis symptoms. *Adv Nurse Pract* 2007, 15, (2), 45-8.
35. Von Maseela, T., [Leptothrix vaginalis. Morphological studies]. *Fortschr Med* 1976, 94, (16), 295-8.
36. McLellan, R.; Spence, M. R.; Brockman, M.; Raffel, L.; Smith, J. L., The clinical diagnosis of trichomoniasis. *Obstet Gynecol* 1982, 60, (1), 30-4.
37. Fitzhugh, V. A.; Heller, D. S., Significance of a diagnosis of microorganisms on pap smear. *J Low Genit Tract Dis* 2008, 12, (1), 40-51.
38. Bibbo, M.; Harris, M. J., *Leptothrix*. *Acta Cytol* 1972, 16, (1), 2-4.

VAGINITE AEROBICA / VAGINITE INFIAMMATORIA DESQUAMATIVA

7

(ordine alfabetico)

Fulvio Borrela
Švitrigailė Grincevičienė
Mario Preti
Päivi Tommola
Pedro Vieira-Baptista

7.1

Introduzione

I primi a descrivere la vaginite infiammatoria desquamativa (VID) in letteratura furono Gray e Barnes nel 1965. Nell'articolo si analizzarono 478 donne che riferivano perdite vaginali: sei di loro presentavano "mucose vaginali assottigliate, piuttosto arrossate, con numerose cellule contenenti pus e con secrezioni contenenti cellule parabasali ovali e rotonde".¹ Tre anni dopo, Gardner descrisse otto casi con caratteristiche simili, analizzando 3.000 donne con vaginite. Egli sottolineò le somiglianze tra questi reperti e quelli tipici della vaginite atrofica, nonostante le donne colpite presentassero normali livelli di estrogeni. Considerando la mancanza di uniformità nei reperti microbiologici riscontrati in queste donne, ipotizzò che l'infezione fosse probabilmente un fenomeno secondario.²

Nonostante questa condizione sia nota da quasi 60 anni, non ci sono stati miglioramenti significativi in termini di comprensione dell'eziologia, dei criteri diagnostici o del trattamento, e ancora oggi è omessa dalla maggior parte dei libri di testo.

Nel 2002, Donders *et al.* descrissero una nuova entità definita vaginite aerobica (VA). Questo termine serve a differenziarla dalla forma di disbiosi molto più comune, conosciuta come vaginosi batterica (BV). Le donne, al microscopio, presentavano diversi gradi di deplezione dei lattobacilli, crescita eccessiva di batteri aerobi (principalmente *Streptococchi* di gruppo B [SBG], *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*), infiammazione e cellule parabasali. Gli autori hanno proposto uno score numerico, in cui i punteggi maggiori corrispondono alla VID.³ (Tabella 7.1)

TABELLA 7.1 Punteggio per la vaginite aerobica, dopo Donders G *et al.*⁴

[LbG – grado di lattobacilli; hpf – ingrandimento microscopico; EC – cellule epiteliali; PBC – cellule parabasali]

Un punteggio <3 corrisponde ad assenza di VA, punteggio 3 - 4 "lieve VA", punteggio 5 - 6 "moderata VA" e un punteggio >6 "grave VA" o VID

Punteggio	LbG	Numero di leucociti	Proporzione di leucociti "tossici"	Microbiota di fondo (o residente)	Proporzione PBC
0	I o IIa	≤10/hpf	Assenti o sporadici	Non valutabile o citolisi	<1%
1	IIb	>10/hpf e ≤10/EC	≤50% dei leucociti totali	Piccoli batteri coliformi	1-10%
2	III	>10/EC	>50% dei leucociti totali	Cocchi o catene di cocchi	>10%

Sebbene non sia chiaro se si tratti di due entità distinte o se siano presentazioni diverse dello stesso quadro, per ragioni pratiche, ci si riferisce a questa patologia come a VA/VID^{5,6}. La distinzione tra VA e VID può tuttavia essere rilevante nella pratica clinica, non solo per i differenti gradi di severità e le possibili complicanze associate, ma soprattutto perché gli approcci terapeutici differiscono leggermente tra le due condizioni. Tuttavia, la distinzione non è sempre netta, poiché spesso i due quadri si sovrappongono.

Riconoscere questa (o queste) entità è di estrema importanza non solo per una corretta diagnosi e per la gestione delle donne sintomatiche, ma anche per il potenziale ruolo di queste patologie nelle complicanze ostetriche e non ostetriche.^{4,7,8}

7.2

Eziologia e fisiopatologia

La VA è caratterizzata da una colonizzazione (da moderata a severa) di batteri aerobi facoltativi, dalla deplezione dei lattobacilli e da una reazione infiammatoria (da moderata a severa) della mucosa vulvovaginale. Tuttavia, un'eziologia infettiva non è stata dimostrata. Si ipotizza che questa modifica del microbiota possa essere secondaria ad un ambiente ostile che determina la perdita di specie di lattobacilli, permettendo così ad altri batteri di prosperare.⁴

La VID (corrispondente alla VA grave) è caratterizzata dalla colonizzazione da parte di batteri aerobi facoltativi, dall'assenza di lattobacilli e da segni di grave infiammazione della mucosa vaginale.^{1,9} Si ipotizza che si verifichi a causa di una condizione infiammatoria sistemica che porta ad un'infiammazione vaginale con conseguente microbiota vaginale anomalo, piuttosto che il contrario.⁹ La VID è spesso una condizione cronica, in cui la maggior parte delle donne giunge all'attenzione medica riferendo sintomi da più di un anno e necessita di un lungo periodo di trattamento.⁴

I dati mostrano un'efficacia simile degli steroidi vaginali e della clindamicina al 2% nel trattamento della VA/DIV suggerendo che la presenza di batteri aerobi non sia la causa primaria, ma piuttosto la conseguenza della deplezione dei lattobacilli e dell'infiammazione della mucosa.⁹ I batteri più comunemente isolati nelle donne con VA/VID sono SGB, *E. coli*, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Klebsiella pneumoniae*.¹⁰⁻¹²

Si è ipotizzato che la carenza di vitamina D fosse una possibile causa, ma la correzione del suo livello non ha portato a miglioramenti.⁹ Pereira *et al.* hanno ipotizzato, sulla base di due casi, che una reazione tossica allo *S. aureus* in vagina potrebbe portare allo sviluppo di tale condizione.¹³ Nonostante l'aumento della proporzione di cellule epiteliali parabasali in vagina, la mancanza di estrogeni è stata esclusa come eziologia della VA/VID. I livelli sierici di estradiolo sono generalmente nella norma e gli estrogeni topici isolati sono quasi sempre insufficienti per il miglioramento dei sintomi.^{9,14}

Anche la predisposizione genetica a patologie autoimmuni è stata considerata come possibile fattore di rischio. I ricercatori hanno riportato un'associazione di VA/VID con altre condizioni autoimmuni, come la tiroidite e la malattia di Crohn.^{4,9,15}

7.3 Prevalenza ed epidemiologia

La prevalenza di questa condizione è ampiamente sconosciuta, soprattutto a causa della mancanza di consapevolezza e di riconoscimento della malattia da parte dei clinici.¹⁶ I dati disponibili indicano un tasso di prevalenza del 2-25% in tutto il mondo.^{4,17} La percentuale più bassa è stata riportata nei paesi del Sud America (Brasile, Cile), dove si attesta solo al 2-3% sia nelle donne in gravidanza che in quelle non in gravidanza.^{18,19} Mentre i tassi più elevati sono stati descritti nei Paesi subsahariani (11-25%); in uno studio condotto in Etiopia, che includeva solo donne in gravidanza, è stato riportato un tasso leggermente inferiore (8%)²⁰⁻²². In Europa la prevalenza è 8-12%, anche tra le donne in gravidanza.^{11,23-27}

In generale la prevalenza della VA nelle donne in gravidanza è riportata tra 4,1-10,8%.¹⁰⁻¹² È emerso che la VID è più comune nelle donne caucasiche in perimenopausa.⁹

7.4 Fattori di rischio

I fattori di rischio per lo sviluppo della malattia +sono sconosciuti. Uno studio sulla VA ha dimostrato un'associazione con l'assunzione a lungo termine di antibiotici, l'utilizzo di lavande vaginali, di dispositivi intrauterini (IUD) e l'uso del preservativo.²⁸ Nella maggior parte dei casi, la VID è idiopatica o primaria, mentre la VID secondaria può complicare altre malattie infiammatorie non dell'apparato genitale (ad esempio, la malattia di Crohn o il lupus eritematoso sistemico) o essere associata all'uso di rituximab.^{29,30}

7.5 Complicanze

La disbiosi vaginale è riconosciuta come un fattore di rischio per diverse complicanze ginecologiche e ostetriche.⁶⁻⁸ Come nel caso della VB e della trichomoniasi, i rischi sembrano essere indipendenti dalla presenza o meno dei sintomi.

La VA/VID è stata associata a un aumentato rischio di infezioni sessualmente trasmesse, tra cui il virus dell'immunodeficienza umana (HIV),^{20,31} la *Chlamydia trachomatis*^{32,33} e probabilmente il *T.*

vaginalis.³ In uno studio, il tasso di *C. trachomatis* era più del triplo nelle donne con VA, rispetto a quelle con un microbiota vaginale normale (71,4 vs. 21,7%, $p=0,018$).³²

Dato che la VA/VID porta a erosioni e all'aumento dei leucociti nella mucosa vaginale, in teoria può anche aumentare il rischio di trasmissione e acquisizione dell'infezione da herpes e papillomavirus umano (HPV). Alcuni studi hanno dimostrato un possibile ruolo della VA/VID nelle donne con Pap test anormali e in caso di displasia cervicale.^{25,34,35} Non ci sono studi che dimostrino un beneficio nel trattamento della VA/VID per promuovere l'eliminazione dell'infezione da HPV o la regressione della displasia.

Altre possibili complicanze non ostetriche sono l'infertilità,²⁰ la malattia infiammatoria pelvica e la sindrome da shock tossico.³⁶

Sono state segnalate complicanze ostetriche associate alla VA, tra cui aborto, parto pretermine, rottura prematura delle membrane (PROM), corioamniotite e funisite (infiammazione del cordone ombelicale), sepsi puerperale ed eventualmente sepsi neonatale.^{12,37-40} In uno studio, se la VA era presente nel primo trimestre, l'*odds ratio* (OR) di aborto (<25 settimane) era di 5,2 (intervallo di confidenza [IC] 95% 1,5-17,7) e quello di parto pretermine (<35 settimane) era di 3,2 (IC 95% 1,2-9,1).¹² In un altro studio, la presenza di VA grave nel primo trimestre era correlata a una riduzione della lunghezza del collo dell'utero in corrispondenza della 20-24 settimana.⁴¹ Uno studio recente condotto in Vietnam ha mostrato un OR di 8,65 (IC 95% 1,41-53,16, $p=0,020$) di sepsi puerperale.

La colonizzazione batterica e l'infezione del tratto genitale inferiore possono indurre la produzione di citochine e chemochine, tra cui l'interleuchina (IL)-1 β , l'IL-6 e l'IL-8, portando così ad un aumento della contrattilità uterina.⁴²

7.6 Segni e sintomi

Molti casi di VA/VID sono asintomatici, soprattutto le forme lievi. Quando sono presenti sintomi, la manifestazione clinica più caratteristica è un'intensa reazione infiammatoria della mucosa vaginale. Ciò si traduce in

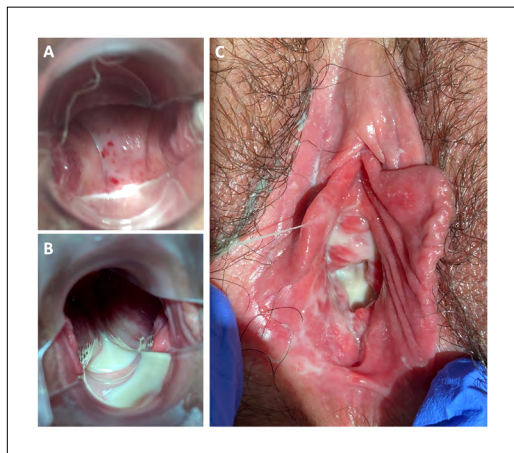


Figura 7.1 Vaginite aerobica grave/vaginite infiammatoria desquamativa.

A- Petecchie vaginali e cervicali B- Perdite abbondanti
C- Coinvolgimento vestibolare

una notevole fragilità della mucosa, dispareunia, dolore e bruciore. In alcuni casi può essere presente anche il prurito. Si può notare enantema a livello vaginale e cervicale, petecchie sottomucose e, nei casi più gravi, può essere coinvolto anche il vestibolo. Le perdite vaginali sono purulente, talvolta abbondanti, di colore verde o giallo e possono presentare striature ematiche.^{1,9,43} (Figura 7.1)

I sintomi sono spesso di lunga durata e di intensità fluttuante.⁴ Queste manifestazioni sono nettamente diverse da quelle della VB, la più comune causa di perdite vaginali.

7.7 Diagnosi

La diagnosi deve essere sospettata sulla base dei sintomi sovra citati e di un esame obiettivo vulvovaginale compatibile con quanto descritto. Il *gold standard* per la diagnosi è la microscopia a fresco (Wet Mount Microscopy, WMM), preferibilmente con contrasto di fase. (Figura 7.2)

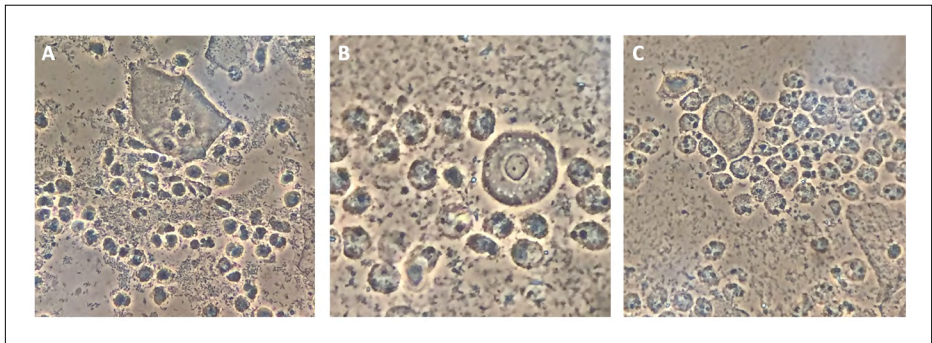


Figura 7.2 Vaginite aerobica/vaginite infiammatoria desquamativa in microscopia a fresco (400x, contrasto di fase).

A– Vaginite aerobica moderata B e C– Vaginite aerobica grave/vaginite infiammatoria desquamativa

La diagnosi può essere stabilita in presenza di:

1. morfotipi di *Lactobacillus* ridotti o assenti;
2. presenza di altri batteri (piccoli bastoncini o cocci - questi ultimi talvolta in catenelle);
3. presenza significativa di cellule infiammatorie;
4. presenza di cellule epiteliali parabasali;
5. pH elevato;
6. test dell'odore del pesce (*whiff test*) negativo.^{4,9}

La tabella 7.1 mostra un sistema di punteggio per la VA, che può essere utilizzato per diagnosticarla e classificare la sua severità. Il punteggio VA è la somma calcolata di tutti i sottopunteggi (grado lattobacillare [LbG], numero di leucociti, proporzione di leucociti tossici, microbiota di fondo e proporzione di cellule parabasali). Un punteggio inferiore a 3 è normale, un punteggio da 3 a 4 corrisponde ad "VA lieve", un punteggio da 5 a 6 ad "VA moderata" e se superiore a 6 a "VA grave".⁴

La colorazione di Gram non è attualmente validata come strumento diagnostico per la VA/VID, a causa della mancanza di criteri definiti.⁵ (Figura 7.3) Inoltre, si ritiene che il grado di deplezione dei lattobacilli sia valutato più precisamente utilizzando il WMM.⁴⁴ Il pH risulta tipicamente aumentato.

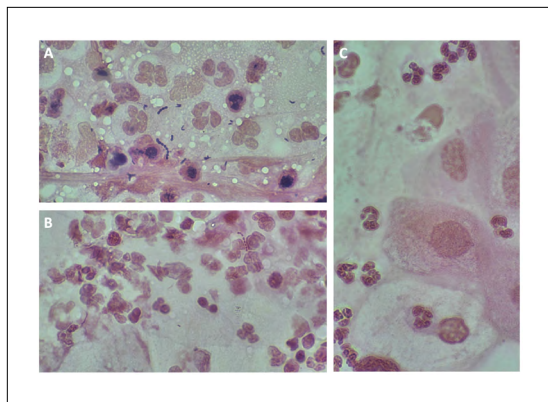


Figura 7.3 Aspetti della vaginite aerobica/desquamativa infiammatoria con colorazione di Gram (1000x, immersione in olio). Catene di cocchi visibili in A e B

va isolata.⁵ La distinzione tra VA/VID e coinvolgimento vaginale da parte del lichen planus erosivo può essere difficile. Tuttavia, alcune caratteristiche di quest'ultimo possono aiutare nella diagnosi differenziale, come la presenza di erosioni ben delimitate o di eritema tipico all'introito vaginale e il coinvolgimento di altre sedi mucosali.⁴⁶

7.8

Trattamento

Le opzioni terapeutiche consigliate sono riportate nella Tabella 7.2. Non esistono studi clinici randomizzati sul trattamento della VA/VID e le poche raccomandazioni esistenti si basano su studi osservazionali limitati e pareri di esperti.^{9,16,47,48}

Il regime di trattamento è basato sui reperti microscopici: la presenza di un microbiota alterato, l'infiammazione e l'atrofia vengono trattate, rispettivamente, con antibiotici o antisettici topici, steroidi topici ed estrogeni topici.⁴ Di solito, nelle VA/VID gravi, all'inizio è utile utilizzare una combinazione di tutti e tre i trattamenti. Sia la clindamicina che l'idrocortisone hanno un effetto antinfiammatorio. Poiché la VA/VID grave è una condizione cronica, si raccomanda una terapia di mantenimento per un periodo da due a sei mesi.¹⁶

Nei casi di VA moderata, quando non vi è il sospetto di una condizione autoimmune/infiammatoria sottostante, il trattamento con un singolo ciclo di clindamicina o dequalinolo cloruro può essere efficace.^{4,49} Nei casi con microbiota solo leggermente o moderatamente alterato (deplezione lattobacillare di grado IIa o IIb) e senza gravi segni di infiammazione (punteggi VA inferiori a 5) il trattamento con soli antibiotici topici o antisettici può essere efficace.

La kanamicina ha un buon effetto contro i bacilli Gram-negativi, non altera i lattobacilli vaginali e si è dimostrata efficace anche nel trattamento della VA, utilizzata con un regime di 100 mg per via vaginale per sei giorni consecutivi.⁵⁰

Di routine, non sono raccomandati esami colturali batterici delle perdite vaginali. Possono però essere utilizzati per escludere un'infezione da *Streptococchi* di gruppo A.⁴⁵

Si raccomanda di escludere la presenza di *T. vaginalis*, utilizzando un test di amplificazione degli acidi nucleici, soprattutto nei casi più gravi, poiché la presentazione di entrambe le condizioni può essere molto simile. Nelle donne in postmenopausa, la diagnosi differenziale dalla vaginite atrofica non è semplice, ma la VID non risponde alla terapia estrogenica sostituti-

La moxifloxacinina orale ha dimostrato una certa efficacia nel trattamento della VA. Quasi due terzi dei pazienti trattati con un singolo ciclo di sei giorni di 400 mg di moxifloxacinina una volta al giorno, e l'85% di quelli che hanno ricevuto un secondo ciclo, sono guariti.⁵¹ Tuttavia, non è necessario esporre la donna ad un antibiotico sistemico quando la condizione può essere gestita con un regime topico.

Va notato che il metronidazolo (per via vaginale o orale) non è un farmaco da considerare, perché i batteri associati alla VA/VID non sono specie anaerobiche.

TABELLA 7.2 Trattamenti raccomandati per vaginite aerobica grave/vaginite infiammatoria desquamativa

^(a) Pazienti che sono a rischio di sviluppare un'infezione da lieviti

^(b) Donne in peri- e postmenopausa

Trattamenti raccomandati per AV gravi /DIV		Regime
Clindamicina	2% crema	5 g per via vaginale al giorno al momento di coricarsi per 2-4 settimane; considerare una terapia di mantenimento due volte alla settimana per 2-6 mesi ^{16,47}
	Clindamicina 100 mg ovuli vag	2 ovuli vaginali al giorno al momento di coricarsi per 2-4 settimane; considerare una terapia di mantenimento due volte alla settimana per 2-6 mesi ^{16,48}
Corticosteroidi	Idrocortisone 300 - 500 mg	Per via vaginale tutti i giorni al momento di coricarsi per 2-4 settimane; considerare una terapia di mantenimento due volte alla settimana per 2-6 mesi ⁴⁸
	Cortisone acetato ovuli 25 mg	Per via vaginale tutti i giorni al momento di coricarsi per 2-4 settimane; considerare una terapia di mantenimento due volte a settimana per 2-6 mesi ⁴⁷
Trattamenti ancillari per la VID		
Fluconazolol ^(a)	Fluconazolo 150 mg	Compresa per via orale una volta alla settimana per 2-6 mesi
Estradiolo o estriolo ^(b)	Estradiolo o estriolo in crema o in ovuli	Per via vaginale due volte alla settimana per 2-6 mesi
Trattamenti consigliati per VA moderata		
Dequalinio cloruro	Dequalinio cloruro 10 mg ovuli	10 mg al giorno al momento di coricarsi per 6 giorni ^{43,49}
Clindamicina	Clindamicina 2% crema	5 g per via vaginale al giorno al momento di coricarsi per 7 giorni ⁴

Quando si riscontra una condizione come la malattia di Crohn sottostante la VID, il trattamento adeguato della malattia primaria con immunomodulatori sembra controllare efficacemente anche quest'ultima.^{4,9,15}

Nelle donne in postmenopausa, data la difficile distinzione tra VA/VID e vaginiti atrofiche, si può tentare un trattamento con estrogeni vaginali o con il solo prasterone,⁹ che può essere usato liberamente anche nelle donne in perimenopausa, in quanto sostiene il microbiota vaginale naturalmente ricco di lattobacilli.¹⁶

Nonostante i benefici teorici dell'uso di pro e prebiotici, i dati che ne dimostrano l'utilità sono scarsi.⁵² In uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, Heczko *et al.* hanno dimostrato che l'integrazione della terapia antibiotica *standard* con probiotici orali ha allungato la remissione nelle pazienti con VA/VB ricorrente e ha migliorato i quadri clinici e microbiologici.⁵³

7.9

Situazioni particolari (gravidanza, post-partum/allattamento)

La VA, come già menzionato, è associata ad eventi avversi in gravidanza quali aborto spontaneo, parto pretermine, PROM, morte endouterina, infezione aerobica intramniotica e corioamniotite.¹⁰ Tuttavia, non esistono raccomandazioni per uno screening sistematico in gravidanza. Gli autori consigliano il trattamento della condizione qualora venga diagnosticata e raccomandano, nonostante l'assenza di dati di buona qualità, di sottoporre a screening le donne con precedenti esiti ostetrici avversi che possano essere associati alla VA/VID.

SGB, *E. coli* e *S. aureus* sono spesso associati a VA/VID e ad esiti ostetrici negativi. Tuttavia, non tutte le donne colonizzate da questi batteri presentano i criteri diagnostici per VA/DIV.

Si stima che dal 7 al 25% delle donne in gravidanza tra le 35 e le 37 settimane di gestazione siano positive per SGB.⁵⁴⁻⁵⁶ Si raccomanda lo screening universale per SGB, poiché esso rappresenta la prima causa di mortalità e morbilità neonatale in tutto il mondo⁵⁷ e l'infezione vaginale ascendente può portare a corioamniotite, PROM ed endometrite, con conseguenti sepsi neonatale e morte endouterina.⁵⁸⁻⁶⁰

L.E. coli responsabile della VA sembra essere un ceppo diverso da quelli isolati nell'intestino, nella vescica o in altri siti di infezione e questi ceppi specifici sembrano poter causare patologie materne.⁶¹ *L.E. coli* è associato a eventi avversi in gravidanza e può causare frequenti infezioni nelle donne gravide, principalmente a carico del tratto urinario e della vagina, soprattutto nel terzo trimestre.

Lo *S. aureus* è in grado di secernere esotossine capaci di indurre una cascata di trascrizione di geni proinfiammatori ed è riportato che si trovi nel 4-22% delle donne in gravidanza.^{62,63} È una delle principali cause di sepsi ad esordio tardivo nei neonati⁶⁴ e uno dei principali patogeni nelle unità di terapia intensiva pediatrica.⁶⁵

Nonostante i dati limitati, non è chiaro se esista un vantaggio nello screening di VA/VID e di altri batteri oltre al SGB nel III trimestre di gravidanza.¹⁷

La clindamicina è un antibiotico ad ampio spettro e il suo uso nelle donne in gravidanza ha ridotto l'incidenza di parto prematuro.⁶⁶⁻⁷⁰ È considerato un farmaco di categoria B secondo la *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* dell'FDA.⁶⁹ I dati sul suo uso in tutti i trimestri sono rassicuranti.^{71,72} La via di somministrazione è vaginale, sia come crema al 2% che come supposte da 100 mg. È improbabile che l'uso della clindamicina durante l'allattamento provochi effetti collaterali sul neonato e la via di somministrazione vaginale è preferibile.⁷³

La moxifloxacin e la kanamicina si sono dimostrate efficaci nel trattamento delle VA/VID in donne non gravide. A causa dei potenziali rischi per il feto, l'uso di questi composti dovrebbe essere evitato durante la gravidanza.^{74,50,75}

L'uso di probiotici orali o vaginali può essere considerato e ha un'efficacia limitata nel migliorare le condizioni del microbiota vaginale, ma non è emerso un chiaro impatto sugli esiti della gravidanza.^{53,76-78}

7.10

Prospettive future

La VA/VID rimane una condizione poco conosciuta. È evidente che siano necessarie ulteriori informazioni per consentire una migliore gestione delle donne con vaginite, ma anche per ridurre le complicanze ad essa associate.

La completa comprensione dell'eziologia della patologia consentirebbe lo sviluppo razionale di trattamenti adeguati ed efficaci. Sono stati provati modelli animali, basati sull'inoculazione di batteri, ma non è ancora stato dimostrato se la VA/VID sia una condizione completamente infettiva.⁷⁹

L'importanza dello screening e del trattamento delle VA/VID durante la gravidanza rappresentano un'area della ricerca che necessita di urgenti studi.

È necessario migliorare la definizione della patologia e di conseguenza gli strumenti diagnostici. Lo sviluppo e la convalida di criteri per la diagnosi mediante colorazione di Gram possono essere utili per aumentare l'accuratezza diagnostica.⁸⁰ Sebbene siano stati fatti alcuni tentativi di sviluppare test molecolari, questi necessitano ancora di ulteriori studi e valutazioni. I metodi basati sulla PCR, mirati a rilevare i batteri che comunemente si associano alla VA/VID, potrebbero essere utili in futuro, soprattutto in contesti in cui la microscopia non fosse disponibile.^{16,24,47} L'intelligenza artificiale rappresenterà probabilmente una svolta in questo ambito.⁸⁰ Nel frattempo, è necessaria una maggiore formazione riguardo alla pratica della WMM da parte dei medici.

Raccomandazioni

Raccomandazioni	Qualità delle evidenze	Forza delle raccomandazioni
Non è raccomandato il trattamento della vaginite aerobica asintomatica/la vaginite infiammatoria desquamativa per migliorare la clearanc dell'HPV.	5	D
Il <i>gold standard</i> per la diagnosi di vaginite aerobica/vaginite infiammatoria desquamativa è la microscopia wet mount.	3b	C
Il "punteggio AV" può essere utilizzato per la classificazione della vaginite aerobica.	4	C
Le colture batteriche di routine delle perdite vaginali non sono raccomandate.	5	D
Nei casi gravi di sospetta vaginite aerobica grave/vaginite infiammatoria desquamativa, la presenza di <i>T. vaginalis</i> deve essere esclusa con un test molecolare.	5	D
Il regime di trattamento è guidato dai risultati microscopici.	4	C
Di solito si consiglia una combinazione di antibiotici o antisettici topici, steroidi topici ed estrogeni topici.	4	C
Nelle forme moderate di vaginite aerobica, si può tentare un singolo ciclo di clindamicina topica o di dequalinio cloruro.	5	D
Nelle forme gravi di vaginite aerobica, si raccomanda una terapia di mantenimento, per un periodo da due a sei mesi.	5	D
Quando c'è una condizione di base per la vaginite infiammatoria desquamativa (ad es. malattia di Crohn o trattamento con rituximab), questa deve essere trattata per prima.	4	C
Nelle donne in postmenopausa con sospetta vaginite aerobica/vaginite infiammatoria desquamativa, si deve tentare inizialmente un trattamento con estrogeni topici.	5	D
Non è consigliato l'uso di pre o probiotici.	4	C
Non vi è alcuna raccomandazione di effettuare lo screening per la vaginite aerobica/desquamativa infiammatoria durante la gravidanza.	5	D

Bibliografia

1. Gray, L. A.; Barnes, M. L., VAGINITIS IN WOMEN, DIAGNOSIS AND TREATMENT. *Am J Obstet Gynecol* 1965, 92, 125-36.
2. Gardner, H. L., Desquamative inflammatory vaginitis: a newly defined entity. *Am J Obstet Gynecol* 1968, 102, (8), 1102-5.
3. Donders, G. G.; Vereecken, A.; Bosmans, E.; Dekeersmaecker, A.; Salembier, G.; Spitz, B., Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *Bjog* 2002, 109, (1), 34-43.
4. Donders, G. G.; Bellen, G.; Grincevičienė, S.; Ruban, K.; Vieira-Baptista, P., Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol* 2017, 168, (9-10), 845-858.
5. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Chery, F.; Stockdale, C. K., The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
6. Lev-Sagie, A.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
7. De Seta, F.; Lonnee-Hoffmann, R.; Campisciano, G.; Comar, M.; Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; Ventolini, G.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: III. The Vaginal Microbiome in Various Urogenital Disorders. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 85-92.

8. Ventolini, G.; Vieira-Baptista, P.; De Setta, F.; Verstraelen, H.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: IV. The Role of Vaginal Microbiome in Reproduction and in Gynecologic Cancers. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 93-98.
9. Reichman, O.; Sobel, J., Desquamative inflammatory vaginitis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014, 28, (7), 1042-50.
10. Ma, X.; Wu, M.; Wang, C.; Li, H.; Fan, A.; Wang, Y.; Han, C.; Xue, F., The pathogenesis of prevalent aerobic bacteria in aerobic vaginitis and adverse pregnancy outcomes: a narrative review. *Reprod Health* 2022, 19, (1), 21.
11. Zozdzka, J.; Rezeberga, D.; Jermakova, I.; Vasina, O.; Vedmedovska, N.; Donders, G., Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011, 90, (1), 41-6.
12. Donders, G. G.; Van Calsteren, K.; Bellen, G.; Reybrouck, R.; Van den Bosch, T.; Riphagen, I.; Van Lierde, S., Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *Bjog* 2009, 116, (10), 1315-24.
13. Pereira, N.; Edlind, T. D.; Schlievert, P. M.; Nyirjesy, P., Vaginal toxic shock reaction triggering desquamative inflammatory vaginitis. *J Low Genit Tract Dis* 2013, 17, (1), 88-91.
14. Zaino, R. J.; Nucci, M. R.; Kurman, R. J., Diseases of the Vagina. In *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, Kurman, R. J.; Hedrick Ellenson, L.; Ronnett, B. M., Eds. *Springer US: New York, NY*, 2018; pp 1-63.
15. Shukla, A.; Surapaneni, S.; Sobel, J. D., Desquamative Inflammatory Vaginitis as an Extraintestinal Manifestation of Crohn's Disease. *Current Infectious Disease Reports* 2020, 22, (9), 24.
16. Paavonen, J.; Brunham, R. C., Bacterial Vaginosis and Desquamative Inflammatory Vaginitis. *N Engl J Med* 2018, 379, (23), 2246-2254.
17. Nguyen, A. T. C.; Le Nguyen, N. T.; Hoang, T. T. A.; Nguyen, T. T.; Tran, T. T. Q.; Tran, D. N. T.; Nguyen, A. T. K.; Tran, L. M.; Nguyen, D. H. C.; Le, T. M.; Ho, B. D.; Rööp, T.; Kõljalg, S.; Štšepetova, J.; Van Le, A.; Salumets, A.; Mändar, R., Aerobic vaginitis in the third trimester and its impact on pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022, 22, (1), 432.
18. Gondo, D. C.; Duarte, M. T.; da Silva, M. G.; de Lima Parada, C. M., Abnormal vaginal flora in low-risk pregnant women cared for by a public health service: prevalence and association with symptoms and findings from gynecological exams. *Rev Lat Am Enfermagem* 2010, 18, (5), 919-27.
19. Villaseca, R.; Ovalle, A.; Amaya, F.; Labra, B.; Escalona, N.; Lizana, P.; Montoya, M. J.; Lillo, E.; Martínez, M. A., [Vaginal infections in a Family Health Clinic in the Metropolitan Region, Chile]. *Rev Chilena Infectol* 2015, 32, (1), 30-6.
20. Donders, G. G.; Gonzaga, A.; Marconi, C.; Donders, F.; Michiels, T.; Eggermont, N.; Bellen, G.; Lule, J.; Byamughisa, J., Increased vaginal pH in Ugandan women: what does it indicate? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (8), 1297-303.
21. Vieira-Baptista, P.; Grinceviciene, S.; Bellen, G.; Sousa, C.; Saldanha, C.; Broeck, D. V.; Bogers, J. P.; Donders, G., Genital Tract Infections in an Isolated Community: 100 Women of the Príncipe Island. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2017, 2017, 3058569.
22. Yalew, G. T.; Muthupandian, S.; Hagos, K.; Negash, L.; Venkatraman, G.; Hagos, Y. M.; Meles, H. N.; Weldehaweriat, H. H.; Al-Dahmishi, H. O. M.; Saki, M., Prevalence of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis and their associated risk factors among pregnant women from northern Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One* 2022, 17, (2), e0262692.
23. Tibaldi, C.; Cappello, N.; Latino, M. A.; Polarolo, G.; Masuelli, G.; Cavallo, F.; Benedetto, C., Maternal risk factors for abnormal vaginal flora during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2016, 133, (1), 89-93.
24. Rummyantseva, T. A.; Bellen, G.; Savochkina, Y. A.; Guschin, A. E.; Donders, G. G., Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 294, (1), 109-14.
25. Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Pinto, C.; Saldanha, C.; Beires, J.; Martinez-de-Oliveira, J.; Donders, G., Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (4), 657-64.
26. Tomusiak, A.; Heczko, P. B.; Janeczko, J.; Adamski, P.; Pilarczyk-Zurek, M.; Strus, M., Bacterial infections of the lower genital tract in fertile and infertile women from the southeastern Poland. *Ginekol Pol* 2013, 84, (5), 352-8.
27. Donders, G. G., The prevalence of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis in young Finnish women. *Apmis* 2011, 119, (3), 224-5; author reply 226.
28. Gen, N.; Wu, W.; Fan, A.; Han, C.; Wang, C.; Wang, Y.; Xue, F., Analysis of the Risk Factors for Aerobic Vaginitis: A Case-Control Study. *Gynecol Obstet Invest* 2015.
29. Vempati, Y. S.; Sobel, J. D., Desquamative Inflammatory Vaginitis as an Expression of Systemic Lupus Erythematosus. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (4), 345-346.
30. Yockey, L.; Dowst, S.; Zonozi, F.; Huizenga, N.; Murphy, P.; Laliberte, K.; Rosenthal, J.; Niles, J. L.; Mitchell, C. M., Inflammatory vaginitis in women on long-term rituximab treatment for autoimmune disorders. *BMC Womens Health* 2021, 21, (1), 285.
31. Mascellino, M. T.; Iona, E.; Iegri, F.; Catania, S.; Trinchieri, V.; Oliva, P.; Amenta, L.; Revérberli, L.; Sorice, F., Evaluation of vaginal microflora in patients infected with HIV. *Microbiologica* 1991, 14, (4), 343-9.
32. Marconi, C.; Donders, G. G.; Martin, L. F.; Ramos, B. R.; Duarte, M. T.; Parada, C. M.; Tristão, A. R.; Silva, M. G., Chlamydial infection in a high risk population: association with vaginal flora patterns. *Arch Gynecol Obstet* 2012, 285, (4), 1013-8.
33. Donders, G.; De Wet, H. G.; Hoof, P.; Desmyter, J., Lactobacilli in Papanicolaou smears, genital infections, and pregnancy. *Am J Perinatal* 1993, 10, (5), 358-61.

34. Jahic, M.; Mulavdic, M.; Hadzimehmedovic, A.; Jahic, E., Association between aerobic vaginitis, bacterial vaginosis and squamous intraepithelial lesion of low grade. *Med Arch* 2013, 67, (2), 94-6.
35. Plisko, O.; Zodzika, J.; Jermakova, I.; Pcolkina, K.; Prusakevica, A.; Liepniece-Karele, I.; Donders, G. G. G.; Rezeberga, D., Aerobic Vaginitis-Underestimated Risk Factor for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Diagnostics (Basel)* 2021, 11, (1).
36. MacPhee, R. A.; Miller, W. L.; Gloor, G. B.; McCormick, J. K.; Hammond, J. A.; Burton, J. P.; Reid, G., Influence of the vaginal microbiota on toxic shock syndrome toxin 1 production by *Staphylococcus aureus*. *Appl Environ Microbiol* 2013, 79, (6), 1835-42.
37. Donders, G.; Bellen, G.; Rezeberga, D., Aerobic vaginitis in pregnancy. *Bjog* 2011, 118, (10), 1163-70.
38. Rezeberga, D.; Lazdane, G.; Kroica, J.; Sokolova, L.; Donders, G. G., Placental histological inflammation and reproductive tract infections in a low risk pregnant population in Latvia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008, 87, (3), 360-5.
39. Vedmedovska, N.; Rezeberga, D.; Teibe, U.; Polukarova, S.; Donders, G. G., Fetal growth restriction in Latvia. *Int J Gynaecol Obstet* 2010, 111, (2), 185-6.
40. Yang, S.; Zhang, Y.; Liu, Y.; Wang, J.; Chen, S.; Li, S., Clinical Significance and Characteristic Clinical Differences of Cytolytic Vaginitis in Recurrent Vulvovaginitis. *Gynecol Obstet Invest* 2017, 82, (2), 137-143.
41. Donders, G. G.; Van Calsteren, C.; Bellen, G.; Reybrouck, R.; Van den Bosch, T.; Riphagen, I.; Van Lierde, S., Association between abnormal vaginal flora and cervical length as risk factors for preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010.
42. Cauci, S.; Culhane, J. F.; Di Santolo, M.; McCollum, K., Among pregnant women with bacterial vaginosis, the hydrolytic enzymes sialidase and prolidase are positively associated with interleukin-1beta. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198, (1), 132.e1-7.
43. Nyirjesy, P.; Peyton, C.; Weitz, M. V.; Mathew, L.; Culhane, J. F., Causes of chronic vaginitis: analysis of a prospective database of affected women. *Obstet Gynecol* 2006, 108, (5), 1185-91.
44. Donders, G. G.; Vereecken, A.; Dekeersmaecker, A.; Van Bulck, B.; Spitz, B., Wet mount microscopy reflects functional vaginal lactobacillary flora better than Gram stain. *J Clin Pathol* 2000, 53, (4), 308-13.
45. Donders, G.; Greenhouse, P.; Donders, F.; Engel, U.; Paavonen, J.; Mendling, W., Genital Tract GAS Infection ISIDOG Guidelines. *J Clin Med* 2021, 10, (9).
46. Simpson, R. C.; Thomas, K. S.; Leighton, P.; Murphy, R., Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. *Br J Dermatol* 2013, 169, (2), 337-43.
47. Sobel, J. D.; Reichman, O.; Misra, D.; Yoo, W., Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis. *Obstet Gynecol* 2011, 117, (4), 850-855.
48. Sobel, J. D., Desquamative inflammatory vaginitis: a new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 171, (5), 1215-20.
49. Mendling, W.; Weissenbacher, E. R.; Gerber, S.; Prasauskas, V.; Grob, P., Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 293, (3), 469-84.
50. Tempera, G.; Furneri, P. M., Management of aerobic vaginitis. *Gynecol Obstet Invest* 2010, 70, (4), 244-9.
51. Wang, C.; Han, C.; Geng, N.; Fan, A.; Wang, Y.; Yue, Y.; Zhang, H.; Xue, F., Efficacy of oral moxifloxacin for aerobic vaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (1), 95-101.
52. Borges, S.; Silva, J.; Teixeira, P., The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet* 2014, 289, (3), 479-89.
53. Heczko, P. B.; Tomusiak, A.; Adamski, P.; Jakimiuk, A. J.; Stefański, G.; Mikołajczyk-Cichońska, A.; Suda-Szczurek, M.; Strus, M., Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health* 2015, 15, 115.
54. Rocchetti, T. T.; Marconi, C.; Rall, V. L.; Borges, V. T.; Corrente, J. E.; da Silva, M. G., Group B streptococci colonization in pregnant women: risk factors and evaluation of the vaginal flora. *Arch Gynecol Obstet* 2011, 283, (4), 717-21.
55. Zhou, X.; Brotman, R. M.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schüette, U.; Ma, S.; Ravel, J.; Forney, L. J., Recent advances in understanding the microbiology of the female reproductive tract and the causes of premature birth. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010, 2010, 737425.
56. Romero, R.; Chaiworapongsa, T.; Espinoza, J., Micronutrients and intrauterine infection, preterm birth and the fetal inflammatory response syndrome. *J Nutr* 2003, 133, (5 Suppl 2), 1668s-1673s.
57. Seale, A. C.; Bianchi-Jassir, F.; Russell, N. J.; Kohli-Lynch, M.; Tann, C. J.; Hall, J.; Madrid, L.; Blencowe, H.; Cousens, S.; Baker, C. J.; Bartlett, L.; Cutland, C.; Gravett, M. G.; Heath, P. T.; Ip, M.; Le Doare, K.; Madhi, S. A.; Rubens, C. E.; Saha, S. K.; Schrag, S. J.; Sobanjo-Ter Meulen, A.; Vekemans, J.; Lawn, J. E., Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clin Infect Dis* 2017, 65, (suppl_2), S200-s219.
58. Tsoia, M.; Psoma, M.; Gavrilis, S.; Petrochilou, V.; Michalas, S.; Legakis, N.; Karpathios, T., Group B streptococcus colonization of Greek pregnant women and neonates: prevalence, risk factors and serotypes. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9, (8), 832-8.

59. Vornhagen, J.; Armistead, B.; Santana-Ufret, V.; Gendrin, C.; Merillat, S.; Coleman, M.; Quach, P.; Boldenow, E.; Alishetti, V.; Leonhard-Melief, C.; Ngo, L. Y.; Whidbey, C.; Doran, K. S.; Curtis, C.; Waldorf, K. M. A.; Nance, E.; Rajagopal, L., Group B streptococcus exploits vaginal epithelial exfoliation for ascending infection. *J Clin Invest* 2018, 128, (5), 1985-1999.
60. Shabayek, S.; Spellerberg, B., Group B Streptococcal Colonization, Molecular Characteristics, and Epidemiology. *Front Microbiol* 2018, 9, 437.
61. Lobos, O.; Padilla, C., Phenotypic characterization and genomic DNA polymorphisms of *Escherichia coli* strains isolated as the sole micro-organism from vaginal infections. *Microbiology (Reading)* 2009, 155, (Pt 3), 825-830.
62. Top, K. A.; Buet, A.; Whittier, S.; Ratner, A. J.; Saiman, L., Predictors of Staphylococcus aureus Rectovaginal Colonization in Pregnant Women and Risk for Maternal and Neonatal Infections. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012, 1, (1), 7-15.
63. Bourgeois-Nicolaos, N.; Lucet, J. C.; Daubié, C.; Benchaba, F.; Rajguru, M.; Ruimy, R.; Andremont, A.; Armand-Lefèvre, L., Maternal vaginal colonisation by Staphylococcus aureus and newborn acquisition at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010, 24, (5), 488-91.
64. Grass, B.; Leone, A., Severe complications in preterm infant with late-onset Staphylococcus aureus sepsis. *Swiss Soc Neonatol* 2013.
65. Lazenby, G. B.; Soper, D. E.; Beardsley, W.; Salgado, C. D., Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization among women admitted for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2012, 206, (4), 329.e1-5.
66. Larsson, P. G.; Fähræus, L.; Carlsson, B.; Jakobsson, T.; Forsum, U., Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *Bjog* 2006, 113, (6), 629-37.
67. Subramaniam, A.; Abramovici, A.; Andrews, W. W.; Tita, A. T., Antimicrobials for preterm birth prevention: an overview. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012, 2012, 157159.
68. Schmitz, T.; Sentilhes, L.; Lorthé, E.; Gallot, D.; Madar, H.; Doret-Dion, M.; Beucher, G.; Charlier, C.; Cazanave, C.; Delorme, P.; Garabédian, C.; Azria, E.; Tessier, V.; Sénat, M. V.; Kayem, G., Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019, 236, 1-6.
69. Ugwumadu, A.; Manyonda, I.; Reid, F.; Hay, P., Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003, 361, (9362), 983-8.
70. Kiss, H.; Petricevic, L.; Husslein, P., Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *Bmj* 2004, 329, (7462), 371.
71. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
72. Lamont, R. F.; Nhan-Chang, C. L.; Sobel, J. D.; Workowski, K.; Conde-Agudelo, A.; Romero, R., Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011, 205, (3), 177-90.
73. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Clindamycin. [Updated 2021 Feb 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501208/>. 2006.
74. Von Keutz, E.; Rühl-Fehlert, C.; Drommer, W.; Rosenbruch, M., Effects of ciprofloxacin on joint cartilage in immature dogs immediately after dosing and after a 5-month treatment-free period. *Arch Toxicol* 2004, 78, (7), 418-24.
75. Wang, Z.; Liou, L., Auditory effect of kanamycin given to newborn guinea pigs whose mothers received kanamycin during pregnancy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994, 103, (12), 983-5.
76. Russo, R.; Edu, A.; De Seta, F., Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. *Arch Gynecol Obstet* 2018, 298, (1), 139-145.
77. Samuel, T. M.; Sakwinska, O.; Mäkinen, K.; Burdge, G. C.; Godfrey, K. M.; Silva-Zolezzi, I., Preterm Birth: A Narrative Review of the Current Evidence on Nutritional and Bioactive Solutions for Risk Reduction. *Nutrients* 2019, 11, (8).
78. Othman, M.; Neilson, J. P.; Alfirevic, Z., Probiotics for preventing preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, (1), Cd005941.
79. Fatahi Dehpahni, M.; Chehri, K.; Azadbakht, M., Therapeutic effects of silver nanoparticle and L-carnitine on aerobic vaginitis in mice: an experimental study. *Bioimpacts* 2022, 12, (1), 33-42.
80. Dong, M.; Wang, C.; Li, H.; Yan, Y.; Ma, X.; Li, H.; Li, X.; Wang, H.; Zhang, Y.; Qi, W.; Meng, K.; Tian, W.; Wang, Y.; Fan, A.; Han, C.; Donders, G. G. G.; Xue, F., Aerobic Vaginitis Diagnosis Criteria Combining Gram Stain with Clinical Features: An Establishment and Prospective Validation Study. *Diagnostics (Basel)* 2022, 12, (1).

ATROFIA VULVOVAGINALE

(ordine alfabetico)

Susana Aidé
Švitrigailė Grincevičienė
Faustino R. Pérez-Lopez
Isabel do Val

8

8.1

Introduzione

La ridotta produzione di estrogeni associata alla menopausa porta a cambiamenti genitali e sistemici. Una delle conseguenze più comuni e più fastidiose della menopausa è l'atrofia vulvovaginale (AVV).¹ Per descrivere questa condizione vengono utilizzati diversi termini, tra cui vaginite atrofica, atrofia urogenitale, sindrome urogenitale e sindrome genitourinaria della menopausa (GSM).² Il termine vaginite atrofica può essere utilizzato quando, oltre all'atrofia, è presente anche l'infiammazione.³ Mentre le vampate di calore di solito si attenuano con il tempo, la AVV spesso persiste e può peggiorare se non viene trattata.⁴

8.2

Eziologia e fisiopatologia

Le pareti vaginali presentano recettori per estrogeni, progesterone e androgeni. Durante l'età fertile, il tratto genitale femminile mantiene il suo trofismo sotto la stimolazione di estrogeni e progesterone. La densità dei recettori per gli estrogeni è maggiore nella vagina e minore nei genitali esterni. I recettori del progesterone si trovano nella vagina e nell'epitelio di transizione della giunzione vulvovaginale. Anche gli androgeni svolgono un ruolo significativo nel trofismo del tratto genitale inferiore. La densità dei recettori per gli androgeni è bassa nella vagina e maggiore nei genitali esterni.⁵⁻¹¹ Con il declino della funzione ovarica dopo la menopausa, l'intero tratto genitale diventa atrofico.

Il microbioma vaginale (MBV) varia nel corso della vita di una donna. I livelli di ormoni sessuali, il contenuto di glicogeno nell'epitelio vaginale, il ciclo mestruale, il pH vaginale, i rapporti sessuali e le risposte immunitarie influenzano questi cambiamenti. La dominanza di *Lactobacillus spp.* nella nicchia vaginale è generalmente guidata dalla disponibilità di glicogeno, che si accumula in modo estrogeno-dipendente nell'ambiente cervico-vaginale.¹²⁻¹⁴ Il MBV è stato studiato principalmente nelle donne in età riproduttiva. Sebbene siano state

trovate 20 specie di lattobacilli nella vagina, questa è solitamente dominata da una singola specie, le più frequenti sono *L. crispatus* o *L. iners*.^{14,15}

Durante l'età riproduttiva, il pH "normale" è solitamente inferiore a 4,5 nelle donne caucasiche e asiatiche, e leggermente più alto nelle donne nere e ispaniche.¹⁶ I lattobacilli della vagina svolgono un importante ruolo protettivo, contrastando la crescita eccessiva di altri microrganismi che possono competere per i nutrienti e l'adesione ai tessuti. Questa funzione si compie attraverso la modulazione del sistema immunitario locale, la riduzione del pH vaginale, la produzione di acidi organici (soprattutto acido lattico) e di sostanze antimicrobiche, come le batteriocine. Il glicogeno contenuto nell'epitelio vaginale varia con i livelli di estrogeni e, in generale, alti livelli di estradiolo favoriscono un ambiente dominato dai lattobacilli.^{14,15}

Gli estrogeni circolanti diminuiscono drasticamente in menopausa, portando a una riduzione della dominanza di *Lactobacillus spp.* e a un concomitante aumento della diversità delle specie residenti. Nonostante alcuni risultati contraddittori, alcuni studi dimostrano che l'atrofia e la secchezza da moderate a gravi possono essere associate allo stato comunitario di tipo IV-A (gruppo di diversità, non dominato da *Fannyhes sea [Atopobium] spp.* e/o *Gardnerella spp.*), mentre lo stato di tipo IV-B (corrispondente alla vaginosi batterica) è meno sintomatico.^{14,15}

L'ipoestrogenismo induce una diminuzione del livello di glicogeno dell'epitelio vaginale, che è il substrato per il *Lactobacillus spp.* La conseguente deplezione dei lattobacilli porta a un aumento del pH, tipico della AVV. Tuttavia, alcune donne in menopausa hanno ancora una forte presenza di lattobacilli nel loro MBV.¹⁵ La connessione tra il microbiota vaginale e gli estrogeni dimostra l'importanza del loro uso per prevenire o trattare la AVV. Nelle donne in postmenopausa con AVV, la terapia estrogenica vaginale o orale a basso dosaggio aumenta efficacemente il livello di *Lactobacillus spp.* e diminuisce quello della *Gardnerella spp.* oltre a diminuire il pH e a portare a un significativo miglioramento dell'indice di maturazione vaginale (IMV).¹⁷ La transizione da un MBV dominato dai lattobacilli a uno che ne è carente non è né improvvisa né prevedibile nel tempo.

L'ipoestrogenismo influisce sulla normale struttura e funzione dei tessuti genitali, contribuendo in larga misura alla perdita di elasticità della mucosa, inducendo la fusione e la ialinizzazione delle fibre di collagene e la frammentazione delle fibre di elastina. Il recettore degli estrogeni (ER)- α è presente nei tessuti vaginali sia in pre che in postmenopausa, mentre ER- β sembra non avere alcuna espressione o averne una bassa nel tessuto vaginale in postmenopausa.

Si verifica infatti una diminuzione dell'idratazione della mucosa vaginale nello strato dermico, con una riduzione dei mucopolisaccaridi e dell'acido ialuronico intercellulare, che genera un epitelio stratificato sottile con solo gli strati basale e parabasale.¹⁸

8.3 Prevalenza ed epidemiologia

La prevalenza dei sintomi "self reported" varia dal 4% nei primi anni postmenopausa, al 50% nelle pazienti in postmenopausa inoltrata (>10 anni dall'inizio della menopausa stessa).^{19,20}

Oltre alla menopausa, la AVV può essere un reperto fisiologico durante l'allattamento al seno, a causa dell'ipoestrogenismo transitorio, ma significativo che si osserva in questo periodo. Anche condizioni non fisiologiche come disturbi immunologici, insufficienza ovarica precoce, ooforectomia, radioterapia e chemioterapia possono causare la AVV. Inoltre, alcuni trattamenti endocrini, come il tamoxifene, gli inibitori dell'aromatasi, i progestinici e gli analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine possono indurre sintomi di AVV.^{1,21}

8.4 Complicanze

I sintomi della AVV hanno un impatto sulla qualità della vita, sulla funzione sessuale, sulla vita sociale e la salute mentale (con ansia e/o sintomi depressivi, isolamento, ecc.). La perdita di estrogeni predispone a sintomi urinari come urgenza, disuria e nicturia, oltre a infezioni ricorrenti delle vie urinarie. Gli estrogeni svolgono un ruolo importante nella continenza urinaria attraverso diversi meccanismi, tra cui l'effetto sui vasi della regione periuretrale, sulla muscolatura striata e liscia e sul tessuto connettivo pelvico; pertanto, l'ipoestrogenismo può potenziare l'incontinenza urinaria da sforzo.¹

Si può verificare una progressiva perdita di elasticità, assottigliamento delle pareti vaginali, accorciamento del canale vaginale e scomparsa delle pliche mucose. Di conseguenza, la mucosa può diventare friabile e facilmente danneggiabile, provocando petecchie, causando dispareunia e sanguinamento al contatto, con conseguenti maggiori difficoltà in ambito sessuale.¹ (Figura 8.1)

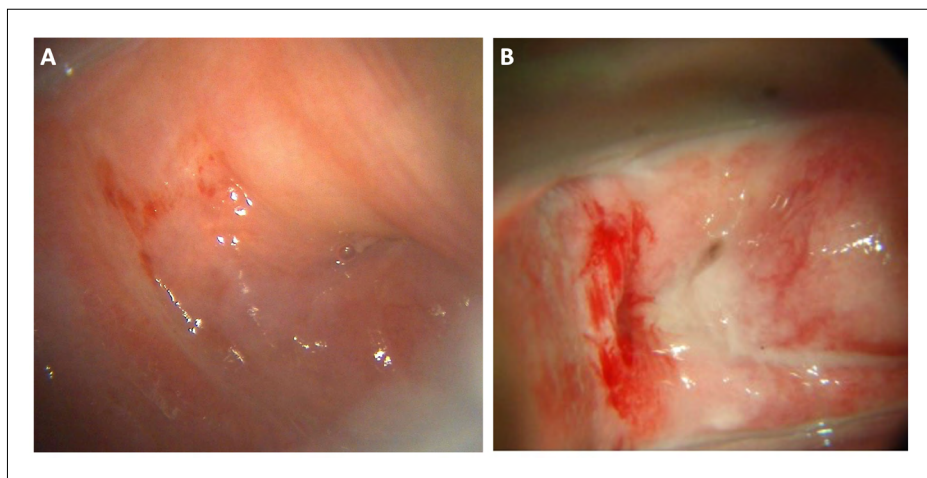


Figura 8.1 A e B– Colposcopia di donna in post menopausa. Perdita di rugosità, petecchie e maggior facilità al sanguinamento.

La disfunzione sessuale può essere potenziata da altre condizioni frequenti in postmenopausa quali: sintomi depressivi, traumi, ridotta mobilità, precedente isterectomia, vampate di calore, disturbi del sonno, uso di farmaci, sovrappeso e malattie croniche (compresa la sindrome metabolica).¹

8.5

Segni e sintomi

I sintomi più frequenti sono secchezza vaginale, bruciore, dolore, prurito e irritazione vulvare. All'esame clinico possono essere presenti segni di infiammazione vaginale con iperemia e perdite giallastre. Questi possono essere associati ad alterazioni sessuali, tra cui dispareunia o sanguinamento post-coitale.²⁰ Poiché l'uretra e il trigono vescicale sono tessuti dipendenti dagli estrogeni, la loro carenza nelle donne in postmenopausa può contribuire all'incontinenza urinaria, all'urgenza e alle infezioni ricorrenti del tratto urinario.¹

8.6

Diagnosi

La diagnosi di AVV si basa sui sintomi, integrati dall'esame clinico. I professionisti sanitari devono escludere possibili condizioni che entrano in diagnosi differenziale, come la vaginite aerobica/la vaginite infiammatoria desquamativa, la trichomoniasi e le dermatosi (lichen sclerosus, lichen planus erosivo, lichen simplex chronicus, ecc.).¹ (Tabela 8.1)

TABELLA 8.1 Diagnosi differenziale della vaginite atrofica. Adattato da Pérez-López *et al.*¹

Malattia o condizione	Caratteristiche cliniche
Atrofia vaginale	Associata a stati di ipoestrogenismo; epitelio vaginale sottile e fragile, infiammazione assente.
Vaginite atrofica	Termine utilizzato quando è presente un'infiammazione insieme all'atrofia.
Vaginite infiammatoria desquamativa	Sindrome spesso misconosciuta, caratterizzata da enanema vaginale, petecchie e perdite purulente (vedi capitolo 7)..
Trichomoniasi	Infezione a trasmissione sessuale causata dal protozoo <i>Trichomonas vaginalis</i> (vedi capitolo 5).
Lichen planus erosivo	Placche rosse infiammate e dolorose o erosioni che possono interessare la pelle, le unghie e le membrane mucose, compresa l'area genitale.

I criteri clinici della AVV sono: secchezza vaginale, prurito o irritazione e dispareunia; l'esame vulvare può mostrare atrofia delle piccole labbra, scarsità di peli pubici, riduzione del volume delle grandi labbra, retrazione del vestibolo e presenza di una caruncola uretrale. La mucosa vaginale è solitamente pallida, asciutta e liscia, priva di rughe. (Figura 8.1)

In alcuni casi, tuttavia, può essere lucida e può esserci fuoriuscita di materiale purulento. In presenza di segni di infiammazione, può essere classificata come vaginite atrofica. La IMV (Figura 8.2) non è solitamente richiesta nella pratica clinica, ma può essere un modo semplice per documentare i risultati clinici e il loro decorso.¹

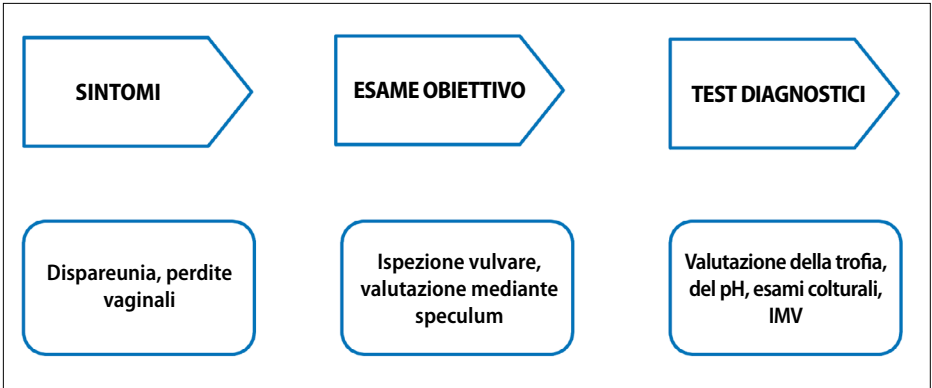


Figura 8.2 Diagramma di flusso per la valutazione clinica nel sospetto di atrofia vaginale/vaginite atrofica. Adattato da Pérez-López *et al.* 2021.¹

IMV– Indice di maturazione vaginale

La WMM permette l'immediata valutazione dello stato ormonale della vagina. L'atrofia vaginale è caratterizzata da un aumento delle cellule parabasali e da una diminuzione delle cellule superficiali.³ Talvolta si possono riscontrare abbondanti leucociti e la presenza di batteri diversi dai tipici ceppi *Lactobacillus*, che ricordano la vaginite infiammatoria desquamativa. (Figura 8.3 e 8.4)

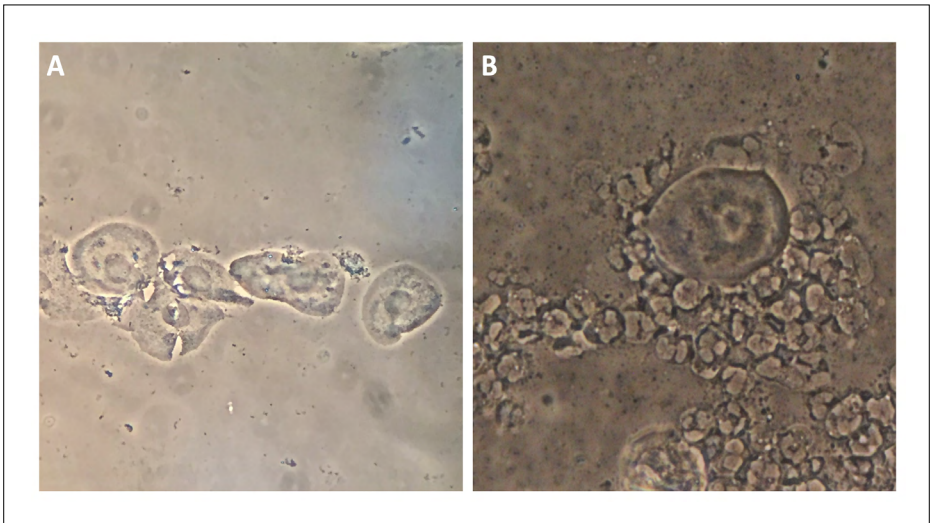


Figura 8.3 Esame microscopia a fresco (400x, contrasto di fase).

A– Atrofia vaginale B– Vaginite atrofica

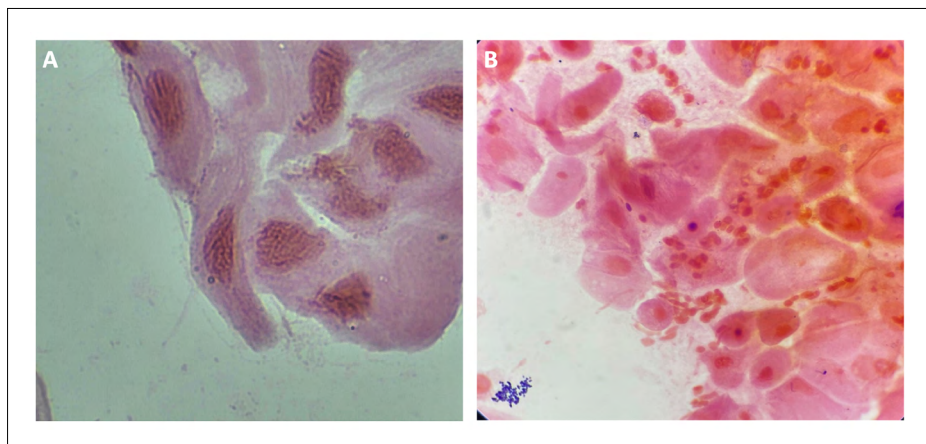


Figura 8.4 Colorazione di Gram (1000x, immersione in olio), atrofia vaginale.

A– Atrofia vaginale B– Vaginite atrofica

Un pH vaginale $>5,0$ in assenza di altre cause, come infezioni o sperma, è considerato un indicatore di atrofia vaginale.³

8.7

Trattamento

La AVV può essere trattata con terapie ormonali e non ormonali. Le raccomandazioni per il trattamento non ormonale includono lubrificanti e idratanti vaginali e una vita sessualmente attiva.²² In questa sezione verranno discusse le terapie ormonali e non ormonali.¹⁰ (Tabela 8.2)

TABELLA 8.2 Raccomandazioni per la gestione dell'atrofia vulvovaginale.

Adattata da Pérez-López *et al.* 2021.¹⁰

AAV – atrofia vulvovaginale, DHEA – deidroepiandrosterone, IMV– indice di maturazione vaginale

Trattamento	Raccomandazione
1. Estrogeni vaginali a basso e bassissimo dosaggio	L'estradiolo, gli estrogeni equini coniugati, l'estriolo e il promestriene sono efficaci per la AVV, senza rischio di effetti endometriali o sistemici..
2. Prasterone vaginale	Il prasterone intravaginale riduce il pH vaginale, migliora il IMV e diminuisce la dispareunia. I livelli circolanti di DHEA e dei suoi metaboliti (testosterone ed estradiolo) rimangono nel range della postmenopausa fino a 52 settimane di utilizzo.
3. Estrogeni sistemici	Non devono essere utilizzati al solo scopo di trattare l'atrofia vaginale; vanno considerati nelle donne che presentano anche sintomi vasomotori. Non sempre sono efficaci nel trattamento della AVV.
4. Testosterone vaginale	Il testosterone topico riduce il pH vaginale e migliora il IMV e il numero di lattobacilli. Sono necessari studi più duraturi e più ampi per valutarne la sicurezza e l'efficacia.

5 Lubrificanti e idratanti	I lubrificanti e le creme idratanti sono adatti alle donne che non possono o non vogliono sottoporsi a trattamenti ormonali..
6. LASER vaginale	Trattamenti con LASER CO2 ed ERBIO sono stati segnalati in donne con AVV, anche se non ci sono prove evidenti dei benefici rispetto ai trattamenti ormonali. Attualmente, l'ISSVD non approva l'uso di queste tecnologie al di fuori di studi clinici.
7. Radiofrequenza	La radiofrequenza microablattiva intravaginale è un possibile trattamento alternativo per la AVV, ma i dati sono scarsi. Attualmente, l'ISSVD non approva l'uso di queste tecnologie al di fuori di studi clinici.

Lubrificanti e creme idratanti vaginali

Anche se meno efficaci dei trattamenti ormonali, alcune donne e operatori sanitari preferiscono la terapia non ormonale come primo approccio terapeutico per alleviare i sintomi della AVV.²³ Gli approcci non ormonali sono particolarmente vantaggiosi nelle donne con controindicazioni all'uso degli ormoni o per quelle che preferiscono non usarli.²⁴

I lubrificanti possono essere utilizzati prima del rapporto per ridurre l'attrito e il disagio durante la penetrazione. Possono essere a base di acqua, silicone, olio minerale o prodotti a base di erbe, applicati alla vagina e alla vulva e/o ai genitali del partner. Tuttavia, questi prodotti non sono efficaci nel trattamento delle cause sottostanti la AVV.²⁵

Gli idratanti aderiscono alla mucosa vaginale, favorendo la reidratazione e imitando la normale lubrificazione. Questi prodotti migliorano l'integrità, l'elasticità e la flessibilità del tessuto. Devono essere usati regolarmente (da tutti i giorni a ogni tre giorni). Gli idratanti contengono acqua e altre sostanze come l'acido ialuronico o il polycarbophil.^{23,26} L'acido ialuronico è un polimero presente nella cartilagine e in altri tessuti molli del corpo. Negli studi clinici randomizzati (RCT) che hanno confrontato l'acido ialuronico con il placebo o gli estrogeni vaginali, tutti e tre sono stati associati a una diminuzione del grado di secchezza e miglioramento della dispareunia (probabilmente perché il placebo aveva un effetto lubrificante). Ad oggi, non ci sono prove che i prodotti con acido ialuronico abbiano un beneficio maggiore rispetto agli idratanti non a base di acido ialuronico.⁵ Gli studi condotti con l'uso di idratanti mostrano un miglioramento della secchezza vaginale e della funzione sessuale, nonché un miglioramento della maturazione dell'epitelio vaginale. Nonostante una lieve irritazione associata al loro utilizzo, non sono stati segnalati eventi avversi gravi.^{26,27}

Terapia con estrogeni (sistemica e vaginale) e modulatore selettivo del recettore estrogenico

Gli estrogeni vaginali sono efficaci per la gestione della AVV. Sono disponibili diverse formulazioni a basso dosaggio: creme, pessari, compresse e anelli vaginali. I principi attivi disponibili includono il promestriene, l'estradiolo, gli estrogeni coniugati e l'estriolo.^{19,21} L'assorbimento è variabile a seconda del grado di AVV, ma i livelli plasmatici di estrogeni non superano il normale range postmenopausale.^{2,19,28} Gli estrogeni vaginali topici devono essere iniziati con un'applicazione notturna per due o tre settimane e successivamente ridotti a due o tre volte alla settimana, a seconda del grado di atrofia. Le donne devono essere

avvertite di una potenziale sensazione di bruciore durante le prime settimane e che l'effetto massimo può richiedere fino a otto settimane per essere raggiunto.

Il promestriene (3-propil-17 β -metil dieter estradiolo) è un estrogeno sintetico utilizzato per via vaginale in una formulazione in crema all'1%, che sembra avere effetti solo intramucosali ed è stato testato su donne con tumori ginecologici. Tuttavia, nonostante i risultati promettenti, mancano studi più ampi e prolungati sulla sicurezza a lungo termine.^{29,30}

Le formulazioni a bassissima concentrazione di estriolo (gel vaginale contenente 50 μ g/grammo di estriolo o 30 μ g associato a *L. crispatus*, formulato in pillole vaginali) hanno dimostrato un miglioramento significativo, sia in relazione all'IMV che al pH, rispetto al placebo dopo 12 settimane.^{31,32} Gli stessi risultati sono stati confermati in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco che ha confrontato l'uso di pessari di estriolo da 200 μ g e 30 μ g: a 12 settimane, l'IMV e il pH sono migliorati in modo simile e significativo. Gli eventi avversi sono stati rari e simili tra tutti i gruppi.³³

Una revisione sistematica Cochrane ha valutato studi controllati e randomizzati di confronto tra estrogeni vaginali e placebo per 12 settimane per il trattamento della AVV. Gli autori hanno concluso che non vi erano differenze sostanziali nei risultati delle diverse opzioni terapeutiche. Tuttavia, lo spessore dell'endometrio è aumentato nelle donne che hanno ricevuto la crema estrogenica rispetto a quelle che hanno indossato l'anello, probabilmente a causa dell'esposizione a una dose maggiore nelle prime. Invece non sono state riscontrate differenze tra le utilizzatrici di pillole o creme.³⁴

Biehl *et al.* hanno pubblicato una revisione sistematica di 53 RCT che riportava l'efficacia e la sicurezza di diversi estrogeni vaginali utilizzati per la GSM. Rispetto al placebo, tutti gli estrogeni vaginali, indipendentemente dai dosaggi e dalle formulazioni, si sono dimostrati superiori negli esiti oggettivi e soggettivi.

Hanno inoltre dimostrato una superiorità rispetto ai lubrificanti e agli idratanti per quanto riguarda il miglioramento dei risultati clinici oggettivi, ma non soggettivi. È stata dimostrata l'efficacia di dosi basse fino a 4 μ g. In una revisione di studi su trattamenti di un anno con estrogeni vaginali, il tasso di complicanze è stato complessivamente basso: micosi vulvo-vaginale (0,73%), sanguinamento vaginale (0,75%), iperplasia endometriale (0,06%) e un caso di carcinoma dell'endometrio (su oltre 4.500 donne).³⁵ Un'altra revisione sistematica di 20 RCT sull'uso di soli estrogeni vaginali per 12-52 settimane in donne in postmenopausa ha mostrato che il tasso di carcinoma e iperplasia dell'endometrio era rispettivamente dello 0,03 e dello 0,4%.³⁶ Infine, il trattamento con estrogeni vaginali in donne non esposte alla terapia ormonale sistemica in menopausa per più di 18 anni ha dimostrato che il rischio di malattie cardiovascolari, cancro e fratture dell'anca è simile a quello delle utilizzatrici di estrogeni non vaginali.³⁷

Per le pazienti con sintomi vasomotori sono disponibili anche terapie estrogeniche sistemiche. Tuttavia, i rischi e i benefici devono essere discussi. La terapia estrogenica sistemica dovrebbe essere utilizzata insieme ai progestinici per le donne con utero intatto, o da sola dopo l'isterectomia.³⁸ Questa opzione può essere provata nelle donne che soffrono di atrofia vaginale e di sintomi vasomotori concomitanti.³⁹ Tuttavia, per alcune donne, la terapia

ormonale sistemica è insufficiente ed è necessaria una terapia locale. La *Women's Health Initiative* ha rilevato che il 74% delle pazienti ha riferito un miglioramento dopo un anno di terapia ormonale sistemica.⁴⁰ Il fatto che fino a 1/4 delle donne che utilizzano la terapia sistemica continuino a manifestare sintomi di atrofia uro-genitale è una ragione sufficiente per giustificare la scelta di non raccomandare tale terapia nelle donne che presentano solo sintomi vaginali; molte donne necessitano inizialmente di una combinazione di terapia estrogenica sistemica e locale, soprattutto se utilizzata a basse dosi.^{41,42}

L'ospemifene è un modulatore tissutale selettivo del recettore degli estrogeni (SERM) per via orale.⁴³ Ha effetti antagonisti-antiestrogenici sul seno.⁴⁴ Poiché l'ER-beta è significativamente ridotto nelle donne in postmenopausa, l'ospemifene sembra agire sull'ER-alfa.⁶ Non aumenta il rischio di iperplasia endometriale o di trombosi, ma migliora la densità ossea.⁴⁴ Gli studi dimostrano che l'ospemifene migliora il IMV, il pH vaginale e diminuisce la secchezza vaginale, nonché la dispareunia.⁴⁴ Essendo un farmaco orale, evita il disagio locale legato agli eccipienti dei sistemi di rilascio dei farmaci per via vaginale e può essere preso in considerazione nelle donne con una storia di cancro al seno.⁴⁵

Terapia vaginale con androgeni (testosterone)

Il testosterone intravaginale è stato studiato in cicli di breve durata (4-12 settimane). L'assorbimento sistemico di una singola dose intravaginale di 2 mg in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su donne in premenopausa, ha determinato livelli sierici di testosterone sovrafisiologici, mentre non si sono verificate variazioni dell'estradiolo.⁴⁶ In uno studio randomizzato condotto su donne di età compresa tra i 40 e i 70 anni, che ha confrontato il trattamento vaginale con estrogeni coniugati, testosterone o placebo (lubrificante a base di glicerina), applicati tre volte alla settimana per 12 settimane, ha dimostrato che i trattamenti ormonali hanno ridotto il pH a <5 e aumentato il IMV e il numero di lattobacilli. Inoltre, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nei livelli ormonali sierici tra i trattamenti ormonali e il placebo; non è stata riscontrata infine alcuna differenza nello spessore dell'endometrio tra i diversi gruppi.⁴⁷

Tuttavia, prima di poter raccomandare l'uso di testosterone per via vaginale, sono necessari studi più ampi e di miglior qualità per valutare la sicurezza e l'efficacia.^{10,48}

Terapia vaginale con deidroepiandrosterone (prasterone)

Il deidroepiandrosterone (DHEA; prasterone) viene convertito in estradiolo e testosterone nell'epitelio vaginale. È un'alternativa agli estrogeni, che viene somministrata per via vaginale a una dose giornaliera di 6,5 mg senza rischi di cancro, anche se non esistono studi a lungo termine. Rispetto al placebo, il prasterone vaginale per 12 settimane è stato associato a un miglioramento della dispareunia, del pH e della maturazione vaginale, mentre non si sono verificati alterazioni endometriali.⁴⁹ La secchezza e le perdite vaginali, lo spessore dell'epitelio e l'aspetto delle mucose sono migliorati, mentre i livelli di steroidi circolanti sono rimasti nell'intervallo normale per donne in postmenopausa.⁵⁰ Nonostante la scarsità di dati, può essere preso in considerazione nelle donne con storia di carcinoma mammario.⁵¹

LASER vaginale

Metodi fisici come il LASER nei trattamenti non-ablativi, ablativi e microablativi sono stati utilizzati per il "ringiovanimento" della pelle del viso, del collo e del corpo. Il LASER frazionato viene utilizzato anche nella mucosa vaginale, per promuovere verosimilmente la neocollagenesi e la neoelastogenesi.⁵²⁻⁵⁴ Il LASER presumibilmente induce cambiamenti morfologici nel tessuto vaginale, portando a un sollievo dalla secchezza e dalla dispareunia.²⁴ Sull'utilizzo del LASER frazionato microablativo vi sono pareri contrastanti poiché non vi sono studi sufficienti e poiché viene utilizzato al di fuori degli usi previsti o approvati.⁵⁵

I due principali tipi di LASER disponibili sono il LASER microablativo frazionato ad anidride carbonica (CO2) e il LASER vaginale non ablativo ad erbio: YAG. Per quanto riguarda il LASER CO2, si ipotizza che l'energia termica depositata nella parete vaginale stimoli la neovascolarizzazione, promuova la sintesi di collagene e migliori la lubrificazione naturale, portando a un miglioramento significativo dell'ambiente vaginale.^{50,52} Cruz *et al.* hanno confrontato tre bracci: LASER CO2 frazionato, estriolo topico e LASER CO2 con estriolo per 20 settimane. Il trattamento combinato LASER ed estriolo ha mostrato il cambiamento più significativo nell'indice di salute vaginale (VHI), e sia il braccio con il solo LASER che quello con il trattamento combinato hanno dimostrato un miglioramento significativo della dispareunia, del bruciore e della secchezza rispetto al gruppo con estrogeni. È importante però notare che nel braccio con il solo trattamento LASER si è verificato un aumento del dolore. Tuttavia, questo studio aveva alcune limitazioni, tra cui il fatto di essere stato progettato per rilevare le differenze solo nel VHI e non negli altri parametri.⁵⁶

Nel 2021 è stato condotto un RCT che confrontava l'effetto del LASER CO2 frazionato rispetto al trattamento con placebo sulla severità dei sintomi vaginali. Delle 85 partecipanti randomizzate (età media 57 anni), 78 (91,7%) hanno completato il follow-up a 12 mesi. Dal basale a 12 mesi, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i gruppi di trattamento LASER CO2 e placebo per quanto riguarda la severità dei sintomi, il punteggio della qualità della vita, il VHI o l'istologia. Si sono verificati 16 eventi avversi nel gruppo LASER e 17 nel gruppo controllo, tra cui dolore/fastidio vaginale, *spotting*, perdite e sintomi del tratto urinario inferiore. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi in nessuno dei due gruppi.⁵⁷

Un recente studio, condotto su un modello di pecora, ha dimostrato che l'effetto del LASER CO2 in termini istologici era simile a quello del trattamento placebo, contrariamente a quanto rilevato nel braccio con gli estrogeni.⁵⁸ Lo stesso gruppo, in un RCT ben costruito, ha dimostrato un miglioramento sovrapponibile relativo ai sintomi più severi nel braccio LASER e nel braccio placebo, evidenziando il significativo effetto placebo, così come quello della manipolazione meccanica.⁵⁹

Dati così recenti, combinati con l'elevato effetto placebo atteso nei trattamenti per migliorare la funzione sessuale, sostengono la raccomandazione emessa dalla Società Internazionale per lo Studio delle Malattie Vulvovaginali (ISSVD) nel 2019, secondo cui i LASER vaginali non dovrebbero essere utilizzati al di fuori di studi clinici.^{55,60}

Radiofrequenza vaginale

La radiofrequenza viene eseguita tagliando e/o coagulando i tessuti biologici, utilizzando

una corrente alternata ad alta frequenza, che aumenta istantaneamente la temperatura delle cellule fino a 100°C, portando all'espansione e alla rottura della membrana cellulare. Studi osservazionali hanno mostrato un'apparente variazione del pH, un aumento dei lattobacilli, del IMV e del VHI. Questi studi hanno tuttavia diverse limitazioni, tra cui l'esiguo numero di partecipanti arruolate, la mancanza di un braccio di controllo e la brevità del *follow-up*.^{53,61}

I dati disponibili sono insufficienti per dimostrarne l'efficacia e la sicurezza e proporla come alternativa ai trattamenti ormonali.^{55,62} Analogamente ai LASER, mancano studi che includano obiettivi e risultati misurabili in maniera standardizzata, nonché il follow-up degli effetti avversi a breve e a lungo termine.⁶³ Attualmente, l'ISSVD non approva l'uso di queste tecnologie al di fuori della sperimentazione clinica.⁵⁵

Riabilitazione del pavimento pelvico

La fisioterapia del pavimento pelvico con allenamento muscolare riduce significativamente la AVV in postmenopausa. Mercier *et al.* hanno dimostrato che un programma di 12 settimane, orientato e monitorato da fisioterapisti, aumenta la lubrificazione delle pareti vaginali, ispessisce la superficie epiteliale e migliora il colorito della mucosa vaginale.⁶⁴ La riabilitazione del pavimento pelvico è stata utilizzata anche in combinazione con l'estriolo intravaginale per sei mesi e confrontata con un braccio di solo estriolo.⁶⁵ Questo approccio terapeutico è stato studiato anche con l'aggiunta di *L. acidophilus* e ha dimostrato che la triplice terapia (*L. acidophilus*, estriolo e riabilitazione del pavimento pelvico) era efficace e poteva essere considerata come trattamento di prima linea per i sintomi dell'invecchiamento urogenitale.⁶⁶

8.8

Situazioni particolari (post-partum /allattamento, cancro al seno)

In situazioni transitorie di post-partum/allattamento, a causa dell'aumento della prolattina e del conseguente blocco dell'asse ormonale ipotalamo-ipofisi-ovaio, non è raro che le donne sperimentino un ipoestrogenismo transitorio e la AVV. Il problema va affrontato con le donne che, se sintomatiche, possono scegliere di essere trattate con un approccio simile a quello delle donne in postmenopausa.

Le donne con diagnosi di tumore al seno possono andare incontro a menopausa precoce o a un peggioramento dei sintomi se già in post-menopausa, a causa di chemioterapia, radioterapia e/o trattamenti endocrini. Nelle donne sopravvissute al tumore al seno, gli estrogeni sono solitamente evitati in quanto possono rappresentare un rischio teorico di recidiva del tumore, una possibile interferenza con il tamoxifene o inibitori dell'aromatasi, o una possibile base per una futura causa della paziente contro il medico.⁶⁷ Idratanti e lubrificanti sono la terapia di prima linea. I dati sulla sicurezza dell'uso di estrogeni vaginali nelle donne trattate con inibitori dell'aromatasi sono contraddittori.^{68,69} A causa dell'azione bloccante dei recettori del tamoxifene, l'uso di terapie estrogeniche vaginali può essere più sicuro rispetto alle donne trattate con inibitori dell'aromatasi.¹⁰

Alcuni studi si sono occupati della sicurezza dell'uso di dosi bassissime di estriolo vaginale in

donne con una storia di cancro al seno, dimostrando che, nonostante un'iniziale elevazione transitoria, i livelli sistemici rimangono nel normale range postmenopausale.⁷⁰ Una meta-analisi ha riportato come l'applicazione di estrogeni vaginali sia sicura in donne con cancro al seno che ricevevano inibitori dell'aromatasi.⁷¹ Non ci sono stati cambiamenti nei livelli sierici di LH ed estradiolo, mentre l'FSH è quasi raddoppiato rispetto ai livelli basali. Si può quindi ipotizzare che gli estrogeni vaginali non vengano assorbiti in modo significativo, il che costituisce una prova indiretta di sicurezza. Da notare che l'efficacia degli estrogeni vaginali nelle donne che ricevono inibitori dell'aromatasi non è confermata in tutti gli studi.⁷² In un altro studio è stato dimostrato che l'anello di estradiolo (7,5 µg/d) era più efficace rispetto al testosterone.⁷³ Occorre prestare cautela quando si prescrivono trattamenti ormonali in pazienti con tumori ormono-dipendente, poiché sono stati riscontrati innalzamenti transitori dell'estradiolo in donne con tumore al seno in terapia con inibitori dell'aromatasi dopo aver ricevuto estradiolo vaginale o testosterone.^{74,75}

Il prasterone è stato studiato come trattamento del GSM nelle pazienti con pregresso carcinoma; i pochi dati disponibili hanno dimostrato un miglioramento dei sintomi vaginali a 12 settimane.⁷⁴

In generale, sono necessari studi più lunghi e più ampi per valutare la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti ormonali vaginali nelle donne con una storia di carcinoma mammario.

8.9

Prospettive future

La gestione terapeutica della AVV dovrebbe seguire un ordine sequenziale, tenendo conto dell'età, delle preferenze, dei sintomi e dello stato di salute generale della donna, nonché dei trattamenti precedenti. La terapia ormonale sistemica dovrebbe essere utilizzata per trattare la AVV solo nelle donne con altri sintomi catameniali e senza controindicazioni. Anche lo stile di vita, le comorbidità e le malattie croniche possono influenzare la scelta del trattamento. Le opzioni vaginali che producono benefici per la AVV includono lubrificanti e idratanti, estrogeni (estradiolo, estriolo, promestriene) o prasterone. Sebbene le procedure LASER e di radiofrequenza siano attualmente utilizzate, l'ISSVD non ne approva l'uso al di fuori degli studi clinici, a causa della mancanza di prove sulla sicurezza e sull'efficacia.⁵⁵

Esistono limitazioni significative nelle pubblicazioni sulla AVV e sulle problematiche correlate, tra cui l'eterogeneità degli esiti, con le evidenze disponibili che si basano su interventi a breve termine e su campioni di piccole dimensioni. Un'altra questione rilevante è che l'età della popolazione studiata corrisponde a quella di donne recentemente in postmenopausa, mentre la AVV è un fenomeno progressivo che richiede studi specifici relativi ai trattamenti nelle donne di età superiore ai 65 anni. Inoltre, le esigenze e le pratiche sessuali cambiano con l'età e le capacità del partner dovrebbero essere prese in considerazione negli studi futuri.

Raccomandazioni

Raccomandazioni	Qualità delle evidenze	Forza delle raccomandazioni
La diagnosi di atrofia vaginale è clinica.	5	D
La microscopia wet mount può essere utilizzata per confermare la diagnosi di atrofia vaginale.	3b	C
Un pH>5 in assenza di sperma, infezioni o uso di farmaci vaginali è suggestivo di atrofia vaginale.	2b	B
I lubrificanti e gli idratanti vaginali sono particolarmente utili nelle donne con controindicazioni all'uso di ormoni o per quelle che preferiscono non usarli.	2a	B
I lubrificanti e gli idratanti vaginali sono la prima linea di scelta per l'atrofia vaginale nelle donne con cancro al seno.	5	D
Gli estrogeni topici vaginali devono essere iniziati con un'applicazione notturna per 2 o 3 settimane e successivamente ridotti a 2 o 3 volte alla settimana.	2b	B
Gli estrogeni sistemici possono essere utilizzati nelle donne senza controindicazioni che presentano atrofia vaginale e sintomi vasomotori.	2a	B
L'estriolo vaginale a dose ultraridotta può essere sicuro nelle donne con cancro al seno che assumono tamoxifene.	3a	C
L'ospemifene può essere un'opzione per le donne che preferiscono una terapia orale.	5	D
L'ospemifene può essere preso in considerazione nelle donne con una storia di cancro al seno.	4	C
I dati sul testosterone vaginale sono troppo limitati per poterlo raccomandare per il trattamento dell'atrofia vaginale.	4	C
Il prasterone può essere utilizzato per trattare l'atrofia vaginale.	2a	B
I dati disponibili non consentono di raccomandare il LASER per il trattamento dell'atrofia vaginale.	2a	B
I dati disponibili non consentono di raccomandare la radiofrequenza per il trattamento dell'atrofia vaginale.	2b	B
La fisioterapia del pavimento pelvico con allenamento muscolare può essere consigliata per l'atrofia vaginale.	4	C

Bibliografia

1. Pérez-López, F. R.; Vieira-Baptista, P.; Phillips, N.; Cohen-Sacher, B.; Fialho, S.; Stockdale, C. K., Clinical manifestations and evaluation of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol* 2021, 37, (8), 740-745.
2. Portman, D. J.; Gass, M. L., Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 2014, 21, (10), 1063-8.
3. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Chery, F.; Stockdale, C. K., The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
4. Palma, F.; Volpe, A.; Villa, P.; Cagnacci, A., Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas* 2016, 83, 40-4.

5. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2020, 27, (9), 976-992.
6. Gebhart, J. B.; Rickard, D. J.; Barrett, T. J.; Lesnick, T. G.; Webb, M. J.; Podratz, K. C.; Spelsberg, T. C., Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185, (6), 1325-30; discussion 1330-1.
7. Labrie, F.; Archer, D. F.; Martel, C.; Vaillancourt, M.; Montesino, M., Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause* 2017, 24, (11), 1246-1256.
8. Traish, A. M.; Vignozzi, L.; Simon, J. A.; Goldstein, I.; Kim, N. N., Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sex Med Rev* 2018, 6, (4), 558-571.
9. Maseroli, E.; Vignozzi, L., Testosterone and Vaginal Function. *Sex Med Rev* 2020, 8, (3), 379-392.
10. Pérez-López, F. R.; Phillips, N.; Vieira-Baptista, P.; Cohen-Sacher, B.; Fialho, S.; Stockdale, C. K., Management of postmenopausal vulvovaginal atrophy: recommendations of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. *Gynecol Endocrinol* 2021, 37, (8), 746-752.
11. Bertin, J.; Dury, A. Y.; Ouellet, J.; Pelletier, G.; Labrie, F., Localization of the androgen-synthesizing enzymes, androgen receptor, and sex steroids in the vagina: possible implications for the treatment of postmenopausal sexual dysfunction. *J Sex Med* 2014, 11, (8), 1949-61.
12. Verstraelen, H.; Vervae, C.; Remon, J. P., Rationale and Safety Assessment of a Novel Intravaginal Drug-Delivery System with Sustained DL-Lactic Acid Release, Intended for Long-Term Protection of the Vaginal Microbiome. *PLoS One* 2016, 11, (4), e0153441.
13. Mirmonsef, P.; Hotton, A. L.; Gilbert, D.; Gioia, C. J.; Maric, D.; Hope, T. J.; Landay, A. L.; Spear, G. T., Glycogen Levels in Undiluted Genital Fluid and Their Relationship to Vaginal pH, Estrogen, and Progesterone. *PLoS One* 2016, 11, (4), e0153553.
14. Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining "Normal" and the Dynamics Throughout Women's Lives. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 73-78.
15. Brotman, R. M.; Shardell, M. D.; Gajer, P.; Fadrosch, D.; Chang, K.; Silver, M. I.; Viscidi, R. P.; Burke, A. E.; Ravel, J.; Gravitt, P. E., Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2014, 21, (5), 450-8.
16. Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4680-7.
17. Shen, J.; Song, N.; Williams, C. J.; Brown, C. J.; Yan, Z.; Xu, C.; Forney, L. J., Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep* 2016, 6, 24380.
18. Archer, D. F., Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010, 17, (1), 194-203.
19. Rees, M.; Pérez-López, F. R.; Ceasu, I.; Depypere, H.; Erel, T.; Lambrinoudaki, I.; Schenck-Gustafsson, K.; Simoncini, T.; van der Schouw, Y.; Tremolieres, F., EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas* 2012, 73, (2), 171-4.
20. Sherrard, J.; Wilson, J.; Donders, G.; Mendling, W.; Jensen, J. S., 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS* 2018, 29, (13), 1258-1272.
21. Mac Bride, M. B.; Rhodes, D. J.; Shuster, L. T., Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010, 85, (1), 87-94.
22. Paladine, H. L.; Desai, U. A., Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2018, 97, (5), 321-329.
23. Edwards, D.; Panay, N., Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016, 19, (2), 151-61.
24. Kamilos, M. F.; Borrelli, C. L., New therapeutic option in genitourinary syndrome of menopause: pilot study using microablative fractional radiofrequency. *Einstein (Sao Paulo)* 2017, 15, (4), 445-451.
25. Cunha, A. R.; Machado, R. M.; Palmeira-de-Oliveira, A.; Martinez-de-Oliveira, J.; das Neves, J.; Palmeira-de-Oliveira, R., Characterization of commercially available vaginal lubricants: a safety perspective. *Pharmaceutics* 2014, 6, (3), 530-42.
26. Chen, J.; Geng, L.; Song, X.; Li, H.; Giordan, N.; Liao, Q., Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med* 2013, 10, (6), 1575-84.
27. Vale, F.; Rezende, C.; Raciclan, A.; Bretas, T.; Geber, S., Efficacy and safety of a non-hormonal intravaginal moisturizer for the treatment of vaginal dryness in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019, 234, 92-95.
28. Phillips, N. A.; Bachmann, G. A., Genitourinary syndrome of menopause: Common problem, effective treatments. *Cleve Clin J Med* 2018, 85, (5), 390-398.

29. Del Pup, L., Management of vaginal dryness and dyspareunia in estrogen sensitive cancer patients. *Gynecol Endocrinol* 2012, 28, (9), 740-5.
30. Del Pup, L.; Postruznik, D.; Corona, G., Effect of one-month treatment with vaginal promestriene on serum estrone sulfate levels in cancer patients: a pilot study. *Maturitas* 2012, 72, (1), 93-4.
31. Cano, A.; Estévez, J.; Usandizaga, R.; Gallo, J. L.; Guinot, M.; Delgado, J. L.; Castellanos, E.; Moral, E.; Nieto, C.; del Prado, J. M.; Ferrer, J., The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause* 2012, 19, (10), 1130-9.
32. Mueck, A. O.; Ruan, X.; Prasauskas, V.; Grob, P.; Ortmann, O., Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric* 2018, 21, (2), 140-147.
33. Griesser, H.; Skonietzki, S.; Fischer, T.; Fielder, K.; Suesskind, M., Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2mg and 0.03mg estriol. *Maturitas* 2012, 71, (4), 360-8.
34. Lethaby, A.; Ayeleke, R. O.; Roberts, H., Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 2016, (8), Cd001500.
35. Biehl, C.; Plotsker, O.; Mirkin, S., A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2019, 26, (4), 431-453.
36. Constantine, G. D.; Bruyniks, N.; Prinic, N.; Huse, D.; Palmer, L.; Lenhart, G.; Blumentals, W. A.; Nappi, R. E., Incidence of genitourinary conditions in women with a diagnosis of vulvar/vaginal atrophy. *Curr Med Res Opin* 2014, 30, (1), 143-8.
37. Bumphenkiatikul, T.; Panyakhamlerd, K.; Chatsuwana, T.; Ariyasriwatana, C.; Suwan, A.; Taweepolcharoen, C.; Taechakraichana, N., Effects of vaginal administration of conjugated estrogens tablet on sexual function in postmenopausal women with sexual dysfunction: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health* 2020, 20, (1), 173.
38. NICE NICE: Menopause, Diagnosis and Management – from Guideline to Practice Guideline Summary. <https://thebms.org.uk/wp-content/uploads/2019/04/09-BMS-TfC-NICE-Menopause-Diagnosis-and-Management-from-Guideline-to-Practice-Guideline-Summary-01-April2019.pdf> (11/07/2022),
39. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2018, 25, (11), 1362-1387.
40. Barnabei, V. M.; Cochrane, B. B.; Aragaki, A. K.; Nygaard, I.; Williams, R. S.; McGovern, P. G.; Young, R. L.; Wells, E. C.; O'Sullivan, M. J.; Chen, B.; Schenken, R.; Johnson, S. R., Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005, 105, (5 Pt 1), 1063-73.
41. Palacios, S.; Mejia, A.; Neyro, J. L., Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2015, 18 Suppl 1, 23-9.
42. Sturdee, D. W.; Panay, N., Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010, 13, (6), 509-22.
43. Del Pup, L., Ospemifene: a safe treatment of vaginal atrophy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016, 20, (18), 3934-3944.
44. Berga, S. L., Profile of ospemifene in the breast. *Reprod Sci* 2013, 20, (10), 1130-6.
45. Lilue, M.; Palacios, S.; Del Carmen Pingarrón Santofimia, M., Experience with ospemifene in patients with vulvar and vaginal atrophy and a history of breast cancer: case studies. *Drugs Context* 2020, 9.
46. Apperloo, M.; Midden, M.; van der Stege, J.; Wouda, J.; Hoek, A.; Weijmar Schultz, W., Vaginal application of testosterone: A study on pharmacokinetics and the sexual response in healthy volunteers. *J Sex Med* 2006, 3, (3), 541-9.
47. Fernandes, T.; Pedro, A. O.; Baccaro, L. F.; Costa-Paiva, L. H., Hormonal, metabolic, and endometrial safety of testosterone vaginal cream versus estrogens for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2018, 25, (6), 641-647.
48. Simon, J. A.; Goldstein, I.; Kim, N. N.; Davis, S. R.; Kellogg-Spadt, S.; Lowenstein, L.; Pinkerton, J. V.; Stuenkel, C. A.; Traish, A. M.; Archer, D. F.; Bachmann, G.; Goldstein, A. T.; Nappi, R. E.; Vignozzi, L., The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018, 25, (7), 837-847.
49. Archer, D. F.; Labrie, F.; Bouchard, C.; Portman, D. J.; Koltun, W.; Cusan, L.; Labrie, C.; Côté, I.; Lavoie, L.; Martel, C.; Balsler, J., Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause* 2015, 22, (9), 950-63.
50. Labrie, F.; Archer, D. F.; Koltun, W.; Vachon, A.; Young, D.; Frenette, L.; Portman, D.; Montesino, M.; Côté, I.; Parent, J.; Lavoie, L.; AB, B. S.; Martel, C.; Vaillancourt, M.; Balsler, J.; Moyneur, É., Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2018, 25, (11), 1339-1353.

51. Sussman, T. A.; Kruse, M. L.; Thacker, H. L.; Abraham, J., Managing Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors Receiving Endocrine Therapy. *J Oncol Pract* 2019, 15, (7), 363-370.
52. Bretas, T. L. B.; Issa, M. C. A.; Fialho, S.; Villar, E. A. G.; Velarde, L. G. C.; Pérez-López, F. R., Vaginal collagen I and III changes after carbon dioxide laser application in postmenopausal women with the genitourinary syndrome: a pilot study. *Climacteric* 2022, 25, (2), 186-194.
53. Sarmiento, A. C.; Fernandes, F. S.; Marconi, C.; Giraldo, P. C.; Eleutério-Júnior, J.; Crispim, J. C.; Gonçalves, A. K., Impact of microablative fractional radiofrequency on the vaginal health, microbiota, and cellularity of postmenopausal women. *Clinics (Sao Paulo)* 2020, 75, e1750.
54. Salvatore, S.; Pitsouni, E.; Grigoriadis, T.; Zacharakis, D.; Pantaleo, G.; Candiani, M.; Athanasiou, S., CO₂ laser and the genitourinary syndrome of menopause: a randomized sham-controlled trial. *Climacteric* 2021, 24, (2), 187-193.
55. Preti, M.; Vieira-Baptista, P.; Digesu, G. A.; Bretschneider, C. E.; Damaser, M.; Demirkesen, O.; Heller, D. S.; Mangir, N.; Marchitelli, C.; Mourad, S.; Moyal-Barraco, M.; Peremateu, S.; Tailor, V.; Tarcan, T.; De, E. J. B.; Stockdale, C. K., The Clinical Role of LASER for Vulvar and Vaginal Treatments in Gynecology and Female Urology: An ICS/ISSVD Best Practice Consensus Document. *J Low Genit Tract Dis* 2019, 23, (2), 151-160.
56. Cruz, V. L.; Steiner, M. L.; Pompei, L. M.; Strufaldi, R.; Fonseca, F. L. A.; Santiago, L. H. S.; Wajsfeld, T.; Fernandes, C. E., Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO₂ laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2018, 25, (1), 21-28.
57. Li, F. G.; Maheux-Lacroix, S.; Deans, R.; Nesbitt-Hawes, E.; Budden, A.; Nguyen, K.; Lim, C. Y.; Song, S.; McCormack, L.; Lyons, S. D.; Segelov, E.; Abbott, J. A., Effect of Fractional Carbon Dioxide Laser vs Sham Treatment on Symptom Severity in Women With Postmenopausal Vaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021, 326, (14), 1381-1389.
58. Mackova, K.; Mazzer, A. M.; Mori Da Cunha, M.; Hajkova Hympanova, L.; Urbankova, I.; Kastelein, A. W.; Vodegel, E.; Vander Linden, K.; Fehervary, H.; Guler, Z.; Roovers, J. P.; Krofta, L.; Verhaeghe, J.; Deprest, J., Vaginal Er:YAG laser application in the menopausal ewe model: a randomised estrogen and sham-controlled trial. *Bjog* 2021, 128, (6), 1087-1096.
59. Page, A. S.; Verbakel, J. Y.; Verhaeghe, J.; Latul, Y. P.; Housmans, S.; Deprest, J., Laser versus sham for genitourinary syndrome of menopause: A randomised controlled trial. *Bjog* 2022.
60. Pérez-López, F. R.; Varikasuvu, S. R., Vulvovaginal atrophy management with a laser: the placebo effect or the conditioning Pavlov reflex. *Climacteric* 2022, 25, (4), 323-326.
61. Juhász, M. L. W.; Korta, D. Z.; Mesinkovska, N. A., Vaginal Rejuvenation: A Retrospective Review of Lasers and Radiofrequency Devices. *Dermatol Surg* 2021, 47, (4), 489-494.
62. Pitsouni, E.; Grigoriadis, T.; Douskos, A.; Kyriakidou, M.; Falagas, M. E.; Athanasiou, S., Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018, 229, 45-56.
63. Vieira-Baptista, P., Better studies needed on LASER use in urinary incontinence. *Bjog* 2020, 127, (11), 1347.
64. Mercier, J.; Morin, M.; Zaki, D.; Reichetzer, B.; Lemieux, M. C.; Khalifé, S.; Dumoulin, C., Pelvic floor muscle training as a treatment for genitourinary syndrome of menopause: A single-arm feasibility study. *Maturitas* 2019, 125, 57-62.
65. Capobianco, G.; Donolo, E.; Borghero, G.; Dessole, F.; Cherchi, P. L.; Dessole, S., Effects of intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2012, 285, (2), 397-403.
66. Capobianco, G.; Wenger, J. M.; Meloni, G. B.; Dessole, M.; Cherchi, P. L.; Dessole, S., Triple therapy with Lactobacilli acidophilii, estriol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2014, 289, (3), 601-8.
67. ACOG Committee Opinion No. 659: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstet Gynecol* 2016, 127, (3), e93-e96.
68. Cold, S.; Cold, F.; Jensen, M. B.; Cronin-Fenton, D.; Christiansen, P.; Ejlersen, B., Systemic or Vaginal Hormone Therapy After Early Breast Cancer: A Danish Observational Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2022, 114, (10), 1347-1354.
69. Pavlović, R. T.; Janković, S. M.; Milovanović, J. R.; Stefanović, S. M.; Folić, M. M.; Milovanović, O. Z.; Mamilapalli, C.; Milosavljević, M. N., The Safety of Local Hormonal Treatment for Vulvovaginal Atrophy in Women With Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Who Are on Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy: Meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2019, 19, (6), e731-e740.
70. Sánchez-Rovira, P.; Hirschberg, A. L.; Gil-Gil, M.; Bermejo-De Las Heras, B.; Nieto-Magro, C., A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist* 2020, 25, (12), e1846-1854.
71. Hirschberg, A. L.; Sánchez-Rovira, P.; Presa-Lorite, J.; Campos-Delgado, M.; Gil-Gil, M.; Lidbrink, E.; Suárez-Almaraz, J.; Nieto-Magro, C., Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2020, 27, (5), 526-534.

72. Jain, A. L.; Jamy, O.; Mullins, J.; Usman, R. M.; Hare, F.; Valasareddy, P.; Chaudhry, A.; Ryder, J.; Smith, J. R.; Miller, E.; Ranganath, H.; Schwartzberg, L.; Stepanski, E.; Walker, M.; Gatwood, J.; Vidal, G. A., Usefulness of patient-reported outcomes to assess the effectiveness of topical hormonal therapy for gynecologic symptoms after antihormonal treatment for breast cancer. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020, 33, (3), 331-335.
73. Melisko, M. E.; Goldman, M. E.; Hwang, J.; De Luca, A.; Fang, S.; Esserman, L. J.; Chien, A. J.; Park, J. W.; Rugo, H. S., Vaginal Testosterone Cream vs Estradiol Vaginal Ring for Vaginal Dryness or Decreased Libido in Women Receiving Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017, 3, (3), 313-319.
74. Barton, D. L.; Sloan, J. A.; Shuster, L. T.; Gill, P.; Griffin, P.; Flynn, K.; Terstriep, S. A.; Rana, F. N.; Dockter, T.; Atherton, P. J.; Tsai, M.; Sturtz, K.; Lafky, J. M.; Riepl, M.; Thielen, J.; Loprinzi, C. L., Evaluating the efficacy of vaginal dehydroepiandrosterone for vaginal symptoms in postmenopausal cancer survivors: NCCTG N10C1 (Alliance). *Support Care Cancer* 2018, 26, (2), 643-650.
75. Reeder-Hayes, K.; Muss, H. B., Vaginal Estrogens and Aromatase Inhibitors: How Safe Is Safe Enough? *JAMA Oncol* 2017, 3, (3), 305-306.

VAGINITE NELLE BAMBINE

(ordine alfabetico)

Libby Edwards
Gayle Fischer
Caroline Oliveira
Henrique Soares

9

9.1

Introduzione

La vulvovaginite è il problema ginecologico più comune in età prepuberale. Molti classificano la vaginite sotto il termine generale di vulvovaginite includendo le cause di vulvite. La maggior parte delle cause di vaginite sono diverse dalle cause di vulvite, che sono principalmente malattie della pelle. La vulvite non è rara nelle bambine e può essere dovuta a condizioni dermatologiche come la dermatite che può causare desquamazioni e secrezioni che possono essere scambiate per perdite vaginali, la psoriasi e il lichen sclerosus (LS).

Questa sezione affronta il tema della vaginite, che non è comune in età prepuberale e per cui non ci sono molte ricerche e dati tranne che per quelle su base infettiva. Sebbene la maggior parte dei genitori e del personale medico pensi che le perdite vaginali e le vaginiti siano di origine infettiva, in particolare da lieviti, queste sono quasi inesistenti nella bambina sana e devono essere prese in considerazione altre eziologie oltre alle infezioni.

9.2

La vagina nella bambina prepuberale

Il vestibolo

L'eritema del vestibolo è comune nelle bambine e, in assenza di sintomi, non è significativo. Se vi è associata una perdita vaginale, si deve prendere in considerazione la vaginite. L'incontinenza nelle bambine, soprattutto nelle neonate, è tutt'altro che rara e fa sì che le perdite urinarie e di feci vengano scambiate per perdite vaginali. Il ristagno di urina e feci nel vestibolo può provocare disuria e irritazione. Questo può essere il risultato di una postura minzionale anormale.¹

L'imene

Salvo rare eccezioni, tutte le bambine nascono con un imene, la cui forma e aspetto sono molto variabili.

Alla nascita, in seguito all'esposizione agli estrogeni materni, l'imene è ispessito e torna a essere una sottile membrana traslucida nei successivi due anni di vita.

In alcuni casi l'imene può essere imperforato, richiedendo un trattamento chirurgico al momento della pubertà.²

La vagina e le perdite vaginali

I dati sulla vagina normale nelle bambine sono limitati. Tuttavia, come negli adulti, le creste e le colonne vaginali sono varianti normali. Le bande fibrose peri-uretrali e perimenali possono formare una tasca su entrambi i lati dell'uretra o dell'imene.

La *linea vestibolare* è una variante normale descritta come un'area avascolare del vestibolo posteriore che appare pallida e può essere confusa con una cicatrice.

In utero, l'epitelio vaginale del feto è stimolato dagli ormoni materni che attraversano la placenta per entrare nella circolazione fetale. Dopo il parto, i livelli di questi ormoni si abbassano rapidamente e si può osservare una perdita densa, bianco-grigiastra e mucoide dalla vagina della neonata. Di solito le perdite si risolvono in 10 giorni. In alcune neonate, le perdite dalla vagina sono di colore rosso o addirittura francamente ematiche, si tratta tuttavia di una risposta fisiologica dell'endometrio al calo degli estrogeni materni dopo la nascita.³

La lunghezza normale della vagina in una neonata è di 4 cm, con una cervice lunga che è più larga del corpo uterino. Nell'infanzia, la lunghezza della vagina aumenta fino a circa 8 cm. Nella neonata, uno striscio della parete vaginale mostra cellule epiteliali poligonali, mentre nella bambina in età prepuberale le cellule epiteliali sono rotonde (cellule parabasali).⁴⁻⁸ (Figura 9.1)

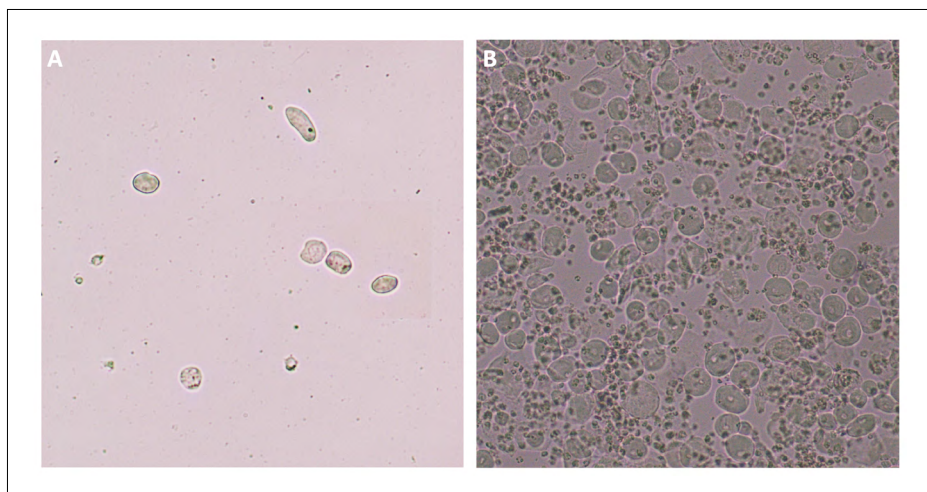


Figura 9.1 Esame microscopia a fresco (200x) da vagina di dona pré-púbere.

A– Presenza esclusiva di células parabasali; assenza di lattobacilli

B– Presenza di infiammazione in un caso di vagin soi batterica

I lattobacilli sono tipicamente assenti dalla vagina prepuberale e il pH è solitamente più alto rispetto alle donne adulte.

La mancanza di estrogeni nelle bambine prepuberi causa notevoli differenze rispetto al normale microbiota vaginale in età post-puberale e di conseguenza saranno diversi gli organismi che causano vaginiti nelle bambine più piccole.⁹ I batteri normali della vagina prepuberale includono microrganismi enterici come *Ditteroidi spp*, *Peptococcus spp*, *Bacteroides spp*, *Proteus spp*, ed *Escherichia coli*, nonché quelli di origine respiratoria come lo *Streptococco* di gruppo A e altri *streptococchi*, *Haemophilus influenzae* e la *Klebsiella spp*.¹⁰ Altri microrganismi come *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella spp*, *Lactobacillus spp* e *Candida spp*. si possono talvolta riscontrare in bambine asintomatiche.¹⁰ Generalmente i dati sui microrganismi vaginali patologici e residenti in fase prepuberale non sono classificati in accordo all'età e agli stadi di Tanner. Tuttavia, gli effetti degli estrogeni iniziano a manifestarsi all'incirca a sette anni per cui raggruppare tutte le età non è ideale.¹¹

Nella bambina in età prepuberale le perdite vaginali sono minime. Tuttavia, una perdita minima, sottile, lattiginosa o verdastra, non associata a sintomi o infiammazioni clinicamente evidenti, è comune e innocua.

Con l'avvicinarsi della pubertà, fino a tre anni prima del menarca, è normale una perdita lattiginosa, il pH si abbassa e compaiono lattobacilli e *Gardnerella spp*.¹¹⁻¹⁵

9.3

Come effettuare un esame vaginale in una bambina

Esistono in letteratura raccomandazioni per l'esecuzione dell'esame genitale della bambina e tutte sottolineano l'importanza di creare un ambiente non minaccioso e di utilizzare tecniche di distrazione per ottenere la fiducia della bambina e dei genitori. Ogni medico avrà il proprio metodo per facilitare questo processo. Le bambine piccole possono trovarsi più a loro agio in grembo, ma è opportuno offrire, oltre a questa opzione anche la possibilità di sdraiarsi sul lettino da visita.

Alle bambine in età prepuberale viene spesso detto di non lasciare che nessuno guardi i loro genitali; quindi, l'eccezione di una visita medica deve essere spiegata dal genitore prima e durante la consultazione.

Le adolescenti sono spesso molto imbarazzate da qualsiasi tipo di esame genitale; si raccomanda di preservare il loro pudore e di chiedere a eventuali parenti maschi di lasciare la stanza.

La posizione più spesso consigliata è quella prona con le ginocchia al petto e la visualizzazione del vestibolo può essere facilitata tirando delicatamente le grandi labbra in fuori e in alto.

La posizione supina con le gambe "a rana" è consigliata per visualizzare l'introito vaginale, ma se la bambina non è rilassata, la contrazione dei muscoli perineali e glutei può rendere difficile l'esame.

In alcuni casi, se è necessario esaminare la parte superiore della vagina di una bambina (ad esempio, se si sospetta un tumore o un corpo estraneo), si raccomanda un esame in anestesia generale.^{1,16,17}

9.4

Test per diagnosticare infezioni

Se si sospetta un'infezione da streptococco o da *H. influenzae*, si può utilizzare un tampone inumidito di soluzione fisiologica per prelevare un campione dall'introito. Sebbene prelevare un tampone vaginale sia sgradevole per una bambina piccola, in questi casi è necessario.

In caso di perdite verdi e spesse e/o se si sospetta un abuso sessuale, è necessario un campione vaginale per escludere *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e *Trichomonas vaginalis*. Il campione può essere prelevato con un sottile catetere e una siringa piuttosto che con un tampone. Si può prendere in considerazione un test di reazione a catena della polimerasi sulle urine piuttosto che un campione vaginale.

9.5

Perdite vaginali

La presenza di secrezioni in assenza di sintomi non è di solito motivo di preoccupazione e non deve indurre a ulteriori indagini.

Sebbene la candidosi e la vaginosi batterica (BV) siano le cause più comuni di perdite vaginali acute o prurito nell'adulto, queste sono cause rare di sintomi vulvovaginali nelle bambine. Infatti, in alcuni casi, ciò che può essere percepito come secrezioni infette può avere altre cause (ad esempio un uretere ectopico o una malformazione linfatica).¹¹⁻¹⁵

TABELLA 9.1 Eziologia delle perdite vaginali nelle bambine

Fisiologica
Corpo estraneo
Infezione: <i>Streptococco</i> di gruppo A, <i>H. influenzae</i>
Malformazione linfatica
Uretere ectopico
Fistola
Vaginosi batterica (molto rara)
Lichen planus (molto raro)

Perdite vaginali su base infettiva

Vaginite batterica

Introduzione

La vaginite batterica (da non confondere con la BV) è una causa poco comune di sintomi vulvovaginali nella bambina in età prepuberale. Tuttavia, la vagina sottile, fragile e non estrogenizzata delle bambine in età prepuberale, la vicinanza della vagina alla cute perianale colonizzata da organismi enterici e le abitudini igieniche delle bambine piccole offrono un ambiente fertile per l'infezione batterica della vagina rispetto a quello delle donne adolescenti e adulte ben estrogenizzate.

Prevalenza

La prevalenza della vaginite batterica prepuberale è sconosciuta, in parte perché molti microrganismi che colonizzano la vagina delle giovani ragazze sono solo occasionalmente patogeni, e inoltre occasionalmente le ragazze asintomatiche presentano colture positive per questi batteri. Questi problemi impediscono diagnosi chiare e quindi i pochi dati disponibili sulla prevalenza sono di scarsa qualità.

Eziologia e fisiopatologia

Le cause più comuni di vaginite sintomatica nell'infanzia sono *S. pyogenes*, Streptococco di gruppo B (*S. agalactiae*), *S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Shigella spp.*.

Fattori di rischio

Tra i fattori di rischio per la vaginite batterica si ritiene che vi siano la scarsa igiene perineale, la pulizia "da dietro a davanti", la presenza di corpi estranei e l'abuso sessuale.



Figura 9.2 Eritema vulvare e perianale in un caso di vaginite batterica (*S. pyogenes*)

Segni e sintomi

I sintomi più frequenti della vaginite batterica comprendono prurito vulvare, dolore, cattivo odore e disuria vulvare. I segni più comuni sono l'arrossamento dell'introito e, spesso, alterazioni delle mucose, nonché perdite vaginali gialle o addirittura verdi. (Figura 9.2)

Talvolta le perdite possono anche essere descritte come mac-

chie gialle/marroni sull'abbigliamento intimo. Il sanguinamento vaginale si verifica in una minoranza di bambine.

Diagnosi

Esiste una notevole sovrapposizione tra colonizzatori e agenti patogeni, per cui la diagnosi di vaginite batterica solo tramite coltura non è raccomandata. Le colture dovrebbero essere eseguite in presenza di infiammazione e sintomi clinici, tenendo presente che l'introito in carenza di estrogeni è intensamente eritematoso.

I risultati della coltura che mostrano una crescita di un singolo potenziale patogeno piuttosto che di una flora mista hanno maggiori probabilità di rappresentare una vera infezione, e una risposta positiva al trattamento conferma la diagnosi. In generale, la maggior parte delle vaginiti batteriche è associata a patogeni respiratori.^{10,18} *S. pyogenes* è di gran lunga la causa più comune di vaginite batterica infantile e spesso accompagna o segue la faringite streptococcica. *L.H. influenzae* è stato in passato un'altra causa rilevante, ma il numero crescente di bambine vaccinate contro questo microrganismo ha probabilmente determinato una diminuzione della prevalenza. Anche *K. pneumoniae* e *S. aureus* possono causare vaginiti batteriche.^{10,18,19} Gli organismi enterici, in particolare *E. coli* ed *Enterococcus spp.* si trovano più spesso nelle colture di bambine con sintomi di vaginite rispetto ai controlli, ma il loro ruolo può essere difficile da stabilire.^{19,20} Allo stesso modo, *Shigella spp.* e *Yersinia spp.* si trovano raramente.

Raramente, i test sono positivi per *N. gonorrhoeae* come causa di vaginite purulenta. È probabile che queste bambine siano state abusate sessualmente; qualsiasi sospetto di abuso sessuale dovrebbe indurre a effettuare studi molecolari per la gonorrea, la clamidia e il trichomonas come cause di vaginite; certamente, per queste bambine dovrebbe essere effettuato uno screening per altre malattie sessualmente trasmesse e dovrebbero essere effettuate le opportune consulenze. Tuttavia, la metà o più delle bambine con sintomi e segni di vaginite non presenta agenti patogeni riconosciuti all'esame colturale e viene etichettata come "vulvovaginite aspecifica".^{21,22} In queste bambine devono essere prese in considerazione diagnosi alternative. Per esempio, dermatosi come il LS, l'eczema e la dermatite irritativa da contatto possono causare prurito, dolore ed essudato superficiale che possono simulare una vaginite. Anche le infezioni del tratto urinario possono essere prese in considerazione.

Trattamento

La gestione della vaginite batterica sintomatica consiste nell'assunzione di antibiotici per via orale, scelti in base ai risultati della coltura, e nelle indicazioni per una corretta igiene intima. L'uso di un emolliente delicato come la vaselina spesso fornisce un certo comfort, soprattutto se usato abbondantemente come barriera protettiva prima della minzione. L'asciugatura da dietro a davanti, in particolare nelle bambine con organismi enterici negli esami colturali, le sostanze irritanti per la pelle delicata (comprese le creme medicate) e l'eccessiva pulizia che porta all'infiammazione della pelle possono avere un ruolo nello sviluppo della vaginite batterica in alcune bambine, quindi non sono raccomandate.

La vaginite batterica può essere ricorrente. Oltre a garantire che le cure locali siano state affrontate e seguite, queste bambine devono essere valutate per possibili cofattori deter-

minanti queste infezioni, come corpi estranei vaginali o malattie della pelle concomitanti, come il LS, la dermatite da contatto irritante o l'eczema, che aumentano il rischio di infezione secondaria. Quando si riscontrano organismi enterici in modo ricorrente e la corretta igiene intima è stata rispettata, si deve prendere in considerazione il raro caso di una fistola enterica.

Ossiuri

Introduzione

Sebbene siano spesso riconosciuti come una causa comune di disturbi perianali nelle bambine piccole, gli ossiuri possono anche migrare dall'intestino alla vagina per deporre le uova. L'infezione si verifica quando le uova vengono ingerite attraverso le dita contaminate. Grattando l'area si trasferiscono le uova sotto le unghie. Poi, le uova ingerite perpetuano il ciclo.²³

Eziologia e fisiopatologia

Gli ossiuri (*Enterobius vermicularis*) sono parassiti intestinali comuni.

Prevalenza

Gli ossiuri sono comuni, soprattutto in condizioni di sovraffollamento e di scarsa igiene personale.²⁴

Fattori di rischio

I fattori di rischio includono condizioni di affollamento, scarsa igiene e climi caldi e tropicali.

Segni e sintomi

Questi vermi assomigliano a corti fili bianchi e causano l'infiammazione della fragile mucosa vaginale scarsamente estrogenizzata delle bambine. Di solito, le bambine presentano prurito, irritazione e, spesso, arrossamento e dermatite della cute perianale, oltre a dolori addominali e disturbi del sonno. Quando si verifica una vaginite, vi sono arrossamento dell'introito e perdite vaginali purulente.²³

Diagnosi

La diagnosi viene fatta attraverso la visualizzazione diretta dei vermi sull'orifizio anale, di solito di notte, o attraverso l'identificazione dei vermi al microscopio; il nastro adesivo viene premuto contro il margine anale quando la bambina si sveglia al mattino, e il nastro adesivo viene poi applicato su un vetrino per la microscopia.²⁵

Trattamento

Il trattamento consiste in mebendazolo, pirantel pamoato o albendazolo. Tutti questi farmaci vengono somministrati in un'unica dose, che viene poi ripetuta due settimane dopo.²⁶ È tuttavia importante sapere che questi farmaci non inattivano le uova del parassita. Un unguento corticosteroide topico a bassa potenza (ad esempio desonide 0,05% o idrocortisone 2,5%) applicato alle aree di infiammazione può accelerare la risoluzione dei sintomi di prurito

e dolore. Tutti i membri del nucleo familiare devono essere trattati ed è importante un'attenta educazione della paziente riguardo alle modalità di trasmissione e al lavaggio delle mani.^{25,27}

Candidiasi

La terapia antimicotica topica è una comune strategia per la gestione empirica nel trattamento di qualsiasi secrezione vulvovaginale, prurito o irritazione. Tuttavia, una volta che la bambina non ha più il pannolino, qualsiasi miglioramento dei sintomi è quasi sempre dovuto alle proprietà emollienti della crema o unguento, piuttosto che all'attività antimicotica del farmaco.^{19,28}

I lieviti sono una causa rara di vaginite nelle bambine in età prepuberale, nonostante la positività della coltura di *C. albicans* da campioni genitali (non necessariamente vaginali) sia stata riportata fino al 5% delle bambine asintomatiche.¹⁰ La vagina non estrogenizzata è un ambiente ostile per la crescita dei lieviti e, a meno che una bambina non indossi il pannolino o sia immunosoppressa, obesa, diabetica o, causa più rara, abbia effettuato una recente terapia antibiotica, la probabilità di che si tratti di candidosi è minima. Non di rado, nelle ragazze più grandi, immediatamente prepuberali, la candidosi vulvovaginale florida può presentarsi prima dell'inizio delle mestruazioni a causa dell'aumento fisiologico degli estrogeni. Le mestruazioni di solito sopraggiungo dopo settimane o mesi.

Quando si sospetta una candidosi, la sua presenza deve essere confermata mediante coltura, microscopia o test molecolari e si devono ricercare i fattori predisponenti sottostanti. Nel raro caso di candidosi vaginale in una bambina, è indicato il fluconazolo per via orale, mentre per il coinvolgimento vulvare è indicata la pomata topica alla nistatina, meno irritante.

Vaginosi batterica

La VB è generalmente una malattia delle donne in età post-puberale. Nonostante l'assenza di dati di prevalenza nelle bambine, si ritiene che la VB sia rara.

Dati recenti riportano colture vaginali/introitali di ragazze in età prepuberale con batteri associati a questa condizione. In quasi il 14% delle ragazze asintomatiche è stata riscontrata la presenza di *Gardnerella spp.* vaginale, uno dei batteri coinvolti nello sviluppo della VB.¹⁰ Anche se controversi, alcuni dati, benchè limitati, hanno dimostrato che questi organismi sono più comuni nelle ragazze abusate sessualmente. In caso di diagnosi confermata di VB in una bambina, si dovrebbe indagare su un possibile abuso sessuale.¹⁰ Tuttavia, la sola presenza di *Gardnerella spp.* non è sinonimo di VB. Come nella VB, nelle bambine la mancanza di lattobacilli e il pH elevato sono normali, a causa della mancanza di estrogeni e per questo non sono utili per la diagnosi in questa specifica popolazione.

Se è necessario un trattamento, si raccomanda l'uso di metronidazolo o clindamicina per via orale, poiché la terapia intravaginale è inappropriata.

Altre infezioni che causano vaginite

Esistono diverse infezioni sistemiche che talvolta si associano ad una vaginite purulenta. Tra queste vi è la varicella, che è estremamente rara nei Paesi in cui esiste la vaccinazione.

Le erosioni vaginali derivanti da vescicole della mucosa producono infiammazione, che

predispone all'infezione da *S. pyogenes*, un'altra causa comune di vaginite batterica nelle bambine.²⁹ Pertanto, le vaginiti associate alla varicella devono essere sottoposte a coltura batterica e a trattamento antibiotico quando vengono identificati i patogeni batterici. Il morbillo, le infezioni delle vie respiratorie superiori e le infezioni gastrointestinali sono talvolta associati alla vaginite.

TABELLA 9.2 Cause infettive di perdite vaginali e loro gestione	
Diagnosi	Gestione
<i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i>	Penicilina 250 mg, 2-3 volte al giorno Amoxicilina 50 mg/kg, al giorno (massimo 1 g) Cefalessina 20 mg/kg, volte al giorno (massimo 500 mg per dose) Clindamicina 7 mg/kg/dose, 3 volte al giorno (dose massima 300 mg) La durata del trattamento della vaginite non è studiata nei bambini
<i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E.coli</i> e tutte le altre cause di vaginite batterica	A seconda dell'antibiogramma
Vaginosi batterica	Clindamicina 5-7 mg/kg, due volte al giorno per 7 giorni (dose massima giornaliera 300 mg) Metronidazolo 15-25 mg/kg/giorno in tre dosi divise, massimo 2 g per 7 giorni
Ossiuri	Mebendazolo 100 mg una volta, ripetuto in 3 settimane per le bambine superiore ai 2 anni Pyrantel pamoato 1 mg/kg in una dose, massimo 1g; ripetere la dose dopo 2 settimane Albendazolo 400 mg in dose singola; ripetere la dose dopo 2 settimane
Candidiasi	Confermare con microscopia, coltura o test molecolari Fluconazolo 12 mg/kg in dose singola, può essere ripetuto dopo 3 giorni Nistatina unguento 3 volte al giorno per il coinvolgimento vulvare
Infezioni sistemiche con vaginite associata	Identificazione dell'infezione sistemica

Corpi estranei vaginali

Introduzione

Una causa classica di perdite persistenti nelle ragazze e di sanguinamento vaginale in età prepuberale è un corpo estraneo nella vagina. In questa situazione il sanguinamento può essere accompagnato da dolore pelvico e da perdite maleodoranti.³⁰

Eziologia e fisiopatologia

Anche se la gamma di oggetti che entrano nella vagina di una bambina in età prepuberale può essere notevole, la carta igienica è il reperto più comune. Sono presenti anche giocattoli, oggetti domestici come spille e tappi di penna. I corpi estranei più dannosi sono le batterie, che possono produrre ulcere, cicatrici, incastrarsi nelle pareti vaginali e causare fistole.^{31,32}

Prevalenza

La frequenza dei corpi estranei vaginali è sconosciuta.

Segni e sintomi

L'emorragia vaginale è un segno più frequente rispetto alle perdite vaginali e, in uno studio recente, i corpi estranei sono stati di gran lunga la causa più comune di emorragia vaginale in 158 ragazze in età prepuberale.³³ Inoltre, a volte un corpo estraneo vaginale può causare rettorragia.³⁴ Quando i corpi estranei vaginali si presentano con perdite purulente, spesso vengono scambiati per una vaginite batterica primaria. Tuttavia, nonostante il miglioramento iniziale in seguito al trattamento antibiotico, le perdite si ripresentano dopo la terapia. Possono essere presenti altri segni di vaginite infiammatoria, tra cui l'eritema dell'introito, come risultato di un'infezione secondaria o semplicemente di una dermatite da contatto irritante dovuta alle secrezioni vaginali purulente. Il corpo estraneo non identificato può portare a un'infezione delle vie urinarie o a una dermatosi e, nei casi più gravi, alla perforazione nella cavità peritoneale o alla formazione di una fistola.³⁰

Diagnosi

La diagnosi viene fatta attraverso l'identificazione del corpo estraneo. A volte la vagina può essere visualizzata senza strumentazione con la bambina con le ginocchia al petto e il corpo estraneo può essere identificato. Occasionalmente, soprattutto quando il corpo estraneo è carta igienica, viene individuato e trattato sciacquando la vagina con soluzione fisiologica.

L'ecografia può essere utilizzata in alcuni casi, anche se oggetti come la carta igienica possono non essere evidenti.^{35,36} Il metallo e alcuni altri oggetti densi possono essere visti su una radiografia normale. La vagina può anche essere esaminata, di solito in anestesia generale, utilizzando un isteroscopia.

Raramente, corpi estranei presenti per periodi prolungati sono stati associati ad accessi pelvici, fistole vescicovaginali, fistole rettovaginali e stenosi vaginale. I sintomi in questi casi possono includere disuria, incontinenza urinaria e dolore pelvico/addominale.³⁷

Trattamento

Il trattamento consiste nella rimozione del corpo estraneo. Talvolta, la vagina può essere sciacquata con un catetere urinario morbido e il corpo estraneo essere rimosso con un lavaggio. Questo è particolarmente probabile quando il corpo estraneo è carta igienica. Quando l'oggetto trattenuto è una batteria, è indicata la rimozione urgente.

Altrimenti, il corpo estraneo può essere rimosso in anestesia generale/sedazione cosciente.³⁸

9.6

Dermatosi e dermatiti che coinvolgono la vagina

L'eritema fisso da farmaco, la necrolisi epidermica tossica e l'eritema multiforme sono gravi reazioni cutanee da farmaco (SCAR) che coinvolgono la cute e le mucose. Queste condizioni possono includere una grave vaginite erosiva che può essere complicata da sinechie vaginali.

Il lichen planus è molto raro nelle bambine, ma può occasionalmente causare vaginite in età prepuberale. Di solito è presente anche il coinvolgimento della vulva.

Nella pratica clinica, la vaginite con perdite si verifica raramente in modo isolato, poiché le perdite associate causano spesso irritazione della pelle e infiammazione della vulva.

Le sostanze chimiche irritanti, come bagnoschiuma, saponi e cloro delle piscine, possono causare un'infiammazione del vestibolo che può provocare secrezioni liquidi e simulare una perdita vaginale.^{4, 39}

Raccomandazioni

Raccomandazioni	Qualità delle evidenze	Forza delle raccomandazioni
L'eritema del vestibolo è comune nei bambine e, in assenza di sintomi, non è significativo e non richiede indagini o trattamenti.	5	D
La presenza di uno scarico inoffensivo, sottile, lattiginoso o verdastro, non associato a sintomi o infiammazioni clinicamente evidenti, è comune e innocua nei bambine in età prepuberale e non richiede indagini o trattamenti.	5	D
Se è necessario esaminare la parte superiore della vagina in una bambine, si raccomanda un esame in anestesia generale.	5	D
Se si sospette un'infezione da streptococco o da <i>Haemophilus influenzae</i> , si può utilizzare un tampone inumidito di soluzione fisiologica per prelevare un campione dall'introito.	5	D
In caso di perdite verdi e spesse e/o se si sospetta un abuso sessuale, è necessario eseguire un tampone vaginale per escludere infezioni sessualmente trasmissibili.	5	D
Se è necessario un campione vaginale, il prelievo può essere effettuato con un sottile catetere e una siringa piuttosto che con un tampone.	5	D
La diagnosi di vaginite batterica mediante la sola coltura non è raccomandata.	5	D
La diagnosi di un'infezione sessualmente trasmessa deve indurre a un'adeguata segnalazione per sospetto abuso sessuale.	3b	B
La gestione della vaginite batterica sintomatica consiste nell'assunzione di antibiotici per via orale, scelti in base ai risultati della coltura, e nella consulenza sulla cura locale.	4	C
Il trattamento delle tenie consiste nel somministrare a tutti i membri della famiglia il mebendazolo, il pirantel pamoato o l'albendazolo (un dose, che viene ripetuta due settimane dopo).	3a	B
Nel raro caso di candidosi vaginale in una bambina, è indicato il fluconazolo orale.	5	D
In caso di diagnosi confermata di vaginosi batterica in una bambina, è necessario indagare su una storia di abuso sessuale.	5	D

Bibliografia

1. McCann, J.; Wells, R.; Simon, M.; Voris, J., Genital findings in prepubertal girls selected for nonabuse: a descriptive study. *Pediatrics* 1990, 86, (3), 428-39.
2. Abdelrahman, H. M.; Feloney, M. P., Imperforate Hymen. In StatPearls, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: *Treasure Island (FL)*, 2022.

3. Wróblewska-Seniuk, K.; Jarząbek-Bielecka, G.; Kędzia, W., Gynecological Problems in Newborns and Infants. *J Clin Med* 2021, 10, (5).
4. Berenson, A. B., The prepubertal genital exam: what is normal and abnormal. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994, 6, (6), 526-30.
5. Pillai, M., Genital findings in prepubertal girls: what can be concluded from an examination? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008, 21, (4), 177-85.
6. Ayson, N.; Starling, S., Normal Examination Findings and Variants. In *Handbook of Interpersonal Violence and Abuse Across the Lifespan: A project of the National Partnership to End Interpersonal Violence Across the Lifespan (NPEIV)*, Geffner, R.; White, J. W.; Hamberger, L. K.; Rosenbaum, A.; Vaughan-Eden, V.; Vieth, V. I., Eds. *Springer International Publishing: Cham*, 2020; pp 1-14.
7. Goff, C. W.; Burke, K. R.; Rickenback, C.; Buebendorf, D. P., Vaginal opening measurement in prepubertal girls. *Am J Dis Child* 1989, 143, (11), 1366-8.
8. Elstein, M., Vaginal cytology of the newborn. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1963, 70, 1050-5.
9. Chen, X.; Lu, Y.; Chen, T.; Li, R., The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 631972.
10. Neyazi, S., Prepubertal vulvovaginitis. *Journal of Nature and Science of Medicine* 2019, 2, (1), 14-22.
11. Xiaoming, W.; Jing, L.; Yuchen, P.; Huili, L.; Miao, Z.; Jing, S., Characteristics of the vaginal microbiomes in prepubertal girls with and without vulvovaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021, 40, (6), 1253-1261.
12. Sugar, N. F.; Graham, E. A., Common gynecologic problems in prepubertal girls. *Pediatr Rev* 2006, 27, (6), 213-23.
13. Hayes, L.; Creighton, S. M., Prepubertal vaginal discharge. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2007, 9, (3), 159-163.
14. Hickey, R. J.; Zhou, X.; Settles, M. L.; Erb, J.; Malone, K.; Hansmann, M. A.; Shew, M. L.; Van Der Pol, B.; Fortenberry, J. D.; Forney, L. J., Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women. *mBio* 2015, 6, (2).
15. Matytsina, L. A.; Greydanus, D. E.; Gurkin, Y. A., Vaginal microbiocoenosis and cytology of prepubertal and adolescent girls: their role in health and disease. *World J Pediatr* 2010, 6, (1), 32-7.
16. Jacobs, A. M.; Alderman, E. M., Gynecologic examination of the prepubertal girl. *Pediatr Rev* 2014, 35, (3), 97-104.
17. Physicians, T. R. A. C. o. Genital examinations in girls and young women: a clinical practice guideline. <https://ranzocog.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Genital-Examinations-in-Girls-and-Young-Women-A-Clinical-Practice-Guideline.pdf>
18. Kim, H. C.; Lee, M. H.; Hong, S. G., Pediatric Vulvovaginitis: A Study of Clinical and Microbiologic features and the Efficacy of Perineal Hygienic Care. *Korean J Obstet Gynecol* 1999, 42, (12), 2821-2828.
19. Loveless, M.; Myint, O., Vulvovaginitis- presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018, 48, 14-27.
20. Gorbachinsky, I.; Sherertz, R.; Russell, G.; Krane, L. S.; Hodges, S. J., Altered perineal microbiome is associated with vulvovaginitis and urinary tract infection in preadolescent girls. *Ther Adv Urol* 2014, 6, (6), 224-9.
21. Jarišenė, K.; Drejerienė, E.; Jaras, A.; Kabašinskienė, A.; Čelkienė, I.; Urbonavičienė, N., Clinical and Microbiological Findings of Vulvovaginitis in Prepubertal Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019, 32, (6), 574-578.
22. Baka, S.; Demeridou, S.; Kaparos, G.; Tsoutsouras, K.; Touloumakos, S.; Dagle, M.; Meretaki, S.; Chasiakou, A.; Koumaki, V.; Tsakris, A., Microbiological findings in prepubertal and pubertal girls with vulvovaginitis. *Eur J Pediatr* 2022, 181, (12), 4149-4155.
23. Serban, E. D., Perianal infectious dermatitis: An underdiagnosed, unremitting and stubborn condition. *World J Clin Pediatr* 2018, 7, (4), 89-104.
24. Rivero, M. R.; De Angelo, C.; Feliziani, C.; Liang, S.; Tiranti, K.; Salas, M. M.; Salomon, O. D., Enterobiasis and its risk factors in urban, rural and indigenous children of subtropical Argentina. *Parasitology* 2022, 149, (3), 396-406.
25. Bharti, B.; Bharti, S.; Khurana, S., Worm Infestation: Diagnosis, Treatment and Prevention. *Indian J Pediatr* 2018, 85, (11), 1017-1024.
26. Centers for Disease Control and Prevention, Parasites - enterobiasis, <https://www.cdc.gov/parasites/pinworm/treatment.html>
27. Weatherhead, J. E.; Hotez, P. J., Worm Infections in Children. *Pediatr Rev* 2015, 36, (8), 341-52; quiz 353-4.
28. Fischer, G. O., Vulval disease in pre-pubertal girls. *Australas J Dermatol* 2001, 42, (4), 225-34; quiz, 235-6.
29. Hasin, O.; Hazan, G.; Rokney, A.; Dayan, R.; Sagi, O.; Ben-Shimol, S.; Greenberg, D.; Danino, D., Invasive Group A Streptococcus Infection in Children in Southern Israel Before and After the Introduction of Varicella Vaccine. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020, 9, (2), 236-239.
30. Dwiggin, M.; Gomez-Lobo, V., Current review of prepubertal vaginal bleeding. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017, 29, (5), 322-327.
31. Nakib, G.; Calcaterra, V.; Pelizzo, G., Longstanding Presence of a Vaginal Foreign Body (Battery): Severe Stenosis in a 13-Year-Old Girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017, 30, (1), e15-e18.

32. Yanoh, K.; Yonemura, Y., Severe vaginal ulcerations secondary to insertion of an alkaline battery. *J Trauma* 2005, 58, (2), 410-2.
33. Zhang, J.; Zhang, B.; Su, Y.; Guo, S.; Liu, C.; Bai, J.; Xie, X., Prepubertal Vaginal Bleeding: An Inpatient Series from a Single Center in Fujian China. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020, 33, (2), 120-124.
34. Shiryazdi, S. M.; Heiranizadeh, N.; Soltani, H. R., Rectorrhagia and vaginal discharge caused by a vaginal foreign body—a case report and review of literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013, 26, (3), e73-5.
35. Gross, I. T.; Riera, A., Vaginal Foreign Bodies: The Potential Role of Point-of-Care-Ultrasound in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care* 2017, 33, (11), 756-759.
36. Yang, X.; Sun, L.; Ye, J.; Li, X.; Tao, R., Ultrasonography in Detection of Vaginal Foreign Bodies in Girls: A Retrospective Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017, 30, (6), 620-625.
37. Ekinci, S.; Karnak, İ.; Tanyel, F. C.; Çiftçi, A., Prepubertal vaginal discharge: Vaginoscopy to rule out foreign body. *Turk J Pediatr* 2016, 58, (2), 168-171.
38. Ma, W.; Sun, Y. F.; Liu, J. H.; He, D. W.; Lin, T.; Wei, G. H., Vaginal foreign bodies in children: a single-center retrospective 10-year analysis. *Pediatr Surg Int* 2022, 38, (4), 637-641.
39. Berenson, A. B.; Heger, A. H.; Hayes, J. M.; Bailey, R. K.; Emans, S. J., Appearance of the hymen in prepubertal girls. *Pediatrics* 1992, 89, (3), 387-94.

PREBIOTICI, PROBIOTICI E SIMBIOTICI PER VAGINITI E VAGINOSI

10

(ordine alfabetico)

Colin MacNeill

Caroline Mitchell

Francesco de Seta

10.1

Introduzione

Secondo le linee guida della *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP), un probiotico è un "microorganismo vivo che, quando somministrato in quantità adeguate, conferisce un beneficio per la salute sull'ospite".¹ Questa definizione esclude i trapianti microbiali e gli alimenti con colture vive. La stessa organizzazione ha fornito una definizione per prebiotico, che afferma: "un substrato che è selettivamente utilizzato dai microrganismi dell'ospite conferendo un beneficio per la salute".² Infine, un simbiotico è definito come "una miscela composta da microrganismi vivi e substrato(i) selettivamente utilizzati dai microrganismi ospiti che conferisce un beneficio per la salute sull'ospite". L'ISAPP divide ulteriormente i simbiotici in sinergici e complementari. Per la pubblicazione: "Un 'simbiotico sinergico' è un simbiotico in cui il substrato è progettato per essere utilizzato selettivamente dal microrganismo co-somministrato. Un 'simbiotico complementare' è un simbiotico composto da un probiotico combinato con un prebiotico, che è progettato per i microrganismi autoctoni".³

Prima di discutere i dati per l'uso dei prodotti in condizioni specifiche, dobbiamo prima valutare i dati disponibili (o la loro mancanza) se vi è una differenza nella somministrazione orale rispetto a quella vaginale. Si presume che un prodotto, per essere efficace a livello vaginale, debba effettivamente raggiungere la vagina. La somministrazione vaginale applica direttamente il prodotto al sito bersaglio. Nei pochi studi che hanno cercato ceppi probiotici a livello vaginale ed enterico in seguito a somministrazione orale, i ceppi probiotici sono stati rilevati mediante colture vaginali nell'8-75% delle donne durante la somministrazione, ma la colonizzazione è diminuita dopo la cessazione dell'uso.⁴⁻⁸ Tuttavia, solo in uno dei due studi che comprendeva un braccio placebo, il probiotico è stato rilevato nel 45% dei partecipanti.⁹ Nell'unico studio che utilizzava metodi avanzati di rilevamento molecolare, i ceppi probiotici sono stati raramente rilevati in campioni vaginali o fecali.⁹

Dobbiamo anche riconoscere che i probiotici, prebiotici e simbiotici sono termini ampi, che

comprendono una grande varietà di prodotti, e che vi è una notevole eterogeneità in letteratura per quanto riguarda la dose, la frequenza di dosaggio, la durata e i ceppi microbici specifici, rendendo impegnativo fare una sintesi completa e coerente dei dati.

10.2

Vaginosi batterica

Probiotici

Il desiderio di utilizzare i probiotici nella gestione della vaginosi batterica (VB) è alimentato dall'alto tasso di VB recidivante. Sia i produttori dei probiotici che i pazienti sono alla ricerca assidua di soluzioni migliori. Alcuni studi guardano ai probiotici come alternativa alla terapia antibiotica, mentre la maggior parte degli studi valuta l'impatto dell'uso di probiotici in seguito a terapia antibiotica, per prevenire la recidiva di VB. Come osservato in precedenza, esiste una significativa eterogeneità nelle metodologie degli studi.

Nel valutare i dati disponibili, è importante considerare le dimensioni che uno studio dovrebbe avere per dimostrare con sicurezza l'efficacia o meno di una terapia, o la sua non inferiorità al trattamento *standard*. Quando si studia la VB ricorrente a uno o sei mesi, e due diversi gradi di riduzione in quella frequenza, il più piccolo studio randomizzato con un numero sufficiente di partecipanti per rilevare una riduzione del 50% della recidiva di VB a sei mesi, dovrebbe essere di almeno 84 donne. (Tabella 10.1) Uno studio può anche trovare una differenza significativa tra le braccia quando sottodimensionato, ma se non si vedono differenze significative tra le braccia in uno studio più piccolo, la conclusione non dovrebbe essere che le braccia sono statisticamente equivalenti - ma che lo studio è sottodimensionato e la risposta rimane sconosciuta. Inoltre, la durata del *follow-up* varia tra gli studi. Per i medici e i pazienti, l'assenza di recidiva a lungo termine è il principale obiettivo clinico, quindi ci concentreremo su studi che hanno avuto almeno un mese o più di *follow-up*.

TABELLA 10.1 Stime della dimensione del campione necessaria in uno studio per rilevare una differenza tra l'incidenza attuale e quella desiderata di vaginosi batterica.

Patologia	Riferimento	Desiderato	Misura di prova
VB ricorrente	30% a 1 mese	20% a 2 mese	293 per braccio
		15% a 1 mese	120 per braccio
VB ricorrente	60% a 6 mesi	40% a 6 mesi	97 per braccio
		30% a 6 mesi	42 per braccio

Considerando solo gli studi randomizzati con oltre 85 partecipanti, e con più di un mese di *follow-up*, sono rimasti 10 studi: quattro che hanno valutato un probiotico orale¹⁰⁻¹³ e sei che hanno studiato una formulazione vaginale.¹⁴⁻¹⁹ Tre dei quattro studi sui probiotici orali hanno prima trattato i partecipanti con metronidazolo, e poi con un probiotico per 30-120 giorni. Riguardo i quattro studi, uno non aveva specifiche chiare per l'analisi primaria, che

suggerisce una possibilità rilevante di bias.¹² Dei restanti tre, due hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa della recidiva di VB nel braccio probiotico: uno utilizzando *L. rhamnosus* GR-1 e *L. reuteri* RC-14¹⁰, e uno utilizzando una combinazione di *L. crispatus* LMG S-29995, *L. brevis* e *L. acidophilus* in proporzioni del 60%, del 20% e del 20%, rispettivamente.¹¹ Anche lo studio che non ha mostrato beneficio ha utilizzato *L. rhamnosus* GR-1 e *L. reuteri* RC-14, ma sotto forma di bevanda liquida.¹³

Riguardo i sei studi che valutano i probiotici vaginali e che soddisfano i nostri criteri di selezione, tutti tranne il primo hanno trattato i partecipanti con antibiotici e poi somministrato il probiotico tra sette giorni e 11 settimane, anche se alcuni hanno incluso la somministrazione ripetuta a intermittenza. Tre studi hanno mostrato una riduzione significativa della recidiva di VB (uno utilizzando *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus*¹⁹, uno utilizzando *L. gasseri* e *L. rhamnosus*¹⁷ e uno utilizzando *L. crispatus*)¹⁵, e tre invece no (i prodotti utilizzati includevano un tampone con *L. casei* e *L. fermentum*¹⁶, *L. acidophilus* da solo¹⁴ o *L. casei* da solo.¹⁸

Nel 2022 Liu *et al.* ha incluso diciotto studi in una review - tuttavia, due degli studi inclusi riportavano l'uso di fluconazolo, facendo presupporre che non tutti gli studi fossero per il trattamento della VB.²⁰ Rispetto agli antibiotici da soli, gli antibiotici in combinazione con i probiotici hanno diminuito significativamente il tasso di recidiva della VB ed hanno aumentato il tasso di guarigione/ remissione dalla VB a 1-3 mesi e nell'analisi complessiva. Rispetto al placebo, i probiotici hanno diminuito il tasso di ricorrenza della VB (a 1-3 mesi e nell'analisi complessiva) ed hanno aumentato il tasso di guarigione/ remissione dalla VB (a 1-3 mesi). Confrontando il trattamento con i probiotici a breve termine (<1 mese), il trattamento con probiotici a lungo termine (1-3 mesi) ha prodotto risultati più favorevoli e maggiore efficacia nel trattamento della VB. I probiotici si sono dimostrati più efficaci del placebo, e la combinazione di antibiotici con probiotici ha prodotto risultati superiori rispetto agli antibiotici da soli.

Nel 2021 Tidbury *et al.* ha incluso 33 studi in una review sistematica, concentrando la meta-analisi principalmente in 2 categorie: il trattamento e la prevenzione della VB.²¹ Gli autori hanno considerato come principali esiti l'efficacia del trattamento, la cura della VB, la frequenza della ricorrenza della VB, il miglioramento del microbiota vaginale e/o i segni e sintomi clinici. Il gruppo trattato è stato classificato in base al tipo di terapia (lattobacilli orali, lattobacilli vaginali, lactobacilli ed estriolo, lactobacilli in aggiunta gli antibiotici, lattobacilli ed estriolo in aggiunta agli antibiotici, acido lattico e saccarosio). Il gruppo di prevenzione era basato o su terapia somministrata direttamente dopo il trattamento antibiotico standard (prevenzione della persistenza) o su terapia somministrata a donne attualmente sane con una storia di VB ricorrente (prevenzione della recidiva).

Nello stesso anno Munoz-Barreno *et al.* hanno riportato un totale di 57 studi randomizzati controllati (RCT),²² confrontando l'efficacia dei trattamenti per la VB con diverse dosi di antibiotici e/o probiotici somministrati per via orale e locale. I più alti punteggi P (un punteggio che stima la significatività degli effetti dei trattamenti a confronto) nel tasso di cura clinica sono state ottenute da: (1) una terapia combinata di trattamento probiotico locale con antibiotico vaginale e orale (5-nitroimidazolo e clindamicina, rispettivamente) (*P-score* = 0,92); (2) una terapia combinata con somministrazione orale di 5-nitroimidazolo e trattamento probiotico (*P-score* = 0,82); e (3) una terapia combinata con somministrazione locale di 5-ni-

troimidazolo e trattamento probiotico orale (P -score = 0,68). In ultimo, le terapie combinate hanno suggerito una riduzione della concentrazione ottimale degli antibiotici, e trattamenti antibiotici in duplice fase hanno mostrato un incremento dei tassi di cura clinica nella VB.²²

Nel 2020 Jeng *et al.* ha cercato di chiarire l'efficacia dei probiotici nel trattamento delle infezioni vaginali comuni delle donne non gravide, compresa la candidosi vulvovaginale (VVC) e la VB con infezione mista (VB più VVC). In conclusione, gli autori hanno sottolineato il concetto che i probiotici siano efficaci nel breve termine come supplemento ai trattamenti farmacologici convenzionali per il trattamento delle infezioni vaginali comuni nelle donne adulte non gravide.²³ Tuttavia, l'evidenza di alta qualità per l'efficacia dei probiotici da soli per la ricorrenza o la cura delle infezioni vaginali è limitata.

Nel 2019, due studi hanno evidenziato come i regimi probiotici siano sicuri, e possano presentare un effetto benefico nel breve e lungo termine nel trattamento della VB, ma non vi è attualmente alcuna evidenza solida che la monoterapia probiotica sia più efficace rispetto agli antibiotici tradizionali.^{24,25}

Probiotici per la vaginosi batterica in gravidanza

Il fallimento del trattamento antibiotico nel ridurre il rischio di parto prematuro nelle donne in gravidanza con VB ha portato i ricercatori a postulare che la causa biologica sottostante possa essere l'assenza di *Lactobacillus spp.* I primi studi randomizzati che distribuivano i pazienti nel trattamento con probiotici orali o con placebo, sono stati fallaci a causa del trattamento con un ceppo o un numero di specie di lactobacilli inadeguato, con una dose probiotica inadeguata, una durata o un metodo di somministrazione inadeguato, o a causa dell'identificazione del probiotico somministrato nel microbiota vaginale.

Husain *et al.*²⁶ hanno cercato di determinare se un probiotico orale quotidiano contenente *L. rhamnosus* e *L. reuteri* (ciascuno a $2,5 \times 10^9$ unità formanti colonie [CFU] per dose) colonizzerebbe la vagina e ridurrebbe l'incidenza di VB. Hanno randomizzato 304 donne da Londra Est tra le 9 e le 14 settimane di età gestazionale tra il trattamento con probiotici o con placebo fino al parto. Il risultato principale era il tasso di VB a 18-20 settimane secondo il punteggio di Nugent. A 18-20 settimane, la VB era presente nel 15% del gruppo del probiotico e nel 9% del gruppo placebo, e ciò non era statisticamente significativo. È stato concluso che il probiotico orale utilizzato nello studio non riducesse l'incidenza di VB nelle donne in gravidanza. Lo studio era sottodimensionato per poter rilevare un cambiamento nel rischio di nascita pretermine.

Yang *et al.*²⁷ hanno anche studiato se si potessero normalizzare i punteggi anomali di Nugent in gravidanza con un approccio probiotico. Hanno randomizzato 86 soggetti asintomatici sotto i 17 anni settimane di gestazione ad una terapia orale due volte al giorno con *L. rhamnosus* GR-1 e *L. reuteri* RC-14 (ciascuno a $2,5 \times 10^9$ CFU per dose) o ad una terapia placebo per 12 settimane, e hanno poi valutato il microbiota vaginale, le citochine e le chemochine a 26 e 35 settimane. Non c'è stata una riduzione significativa del punteggio di Nugent, dell'indice di diversità di Shannon o delle citochine a 28 o 35 settimane in nessun braccio.

Prebiotici e simbiotici

In uno studio randomizzato su 100 donne con VB, Hakimi *et al.* hanno riportato che l'uso concomitante di un gel vaginale prebiotico quotidianamente, contenente il 2% di estratto di trifoglio rosso, il 10% di inulina e il 0% di fructo-oligosaccaridi, migliora l'efficacia del metronidazolo orale per il trattamento della VB rispetto ad un gel placebo (76 vs. 30%, $p=0.012$ di cura secondo i criteri di Amsel e il punteggio di Nugent a 10 giorni).²⁸

La distribuzione randomizzata ad una formulazione orale simbiotica contenente *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* e lattoferrina (una glicoproteina trovata nel muco cervicale), è stata associata a un tasso inferiore di ricorrenza di VB a sei mesi nelle persone con VB ricorrente, rispetto al placebo (29 vs. 58%, $p<0.05$). Diversi studi sono stati condotti con una formulazione simbiotica vaginale di *L. rhamnosus* e lattosio, anche se molti di questi studi non erano ciechi.³¹

Nasioudis *et al.* hanno proposto che il ripristino della prevalenza di *Lactobacillus spp.* richieda il ripristino di fattori immunitari innati che colpiscono i batteri anaerobici come la lattoferrina, e la disponibilità di nutrienti che favoriscano la proliferazione dei lactobacilli.³² Sulla base della capacità della lattoferrina di sequestrare il ferro richiesto dai batteri anaerobici, Miranda *et al.* hanno esaminato prospetticamente i dati raccolti da tutti i pazienti consecutivi con una storia di parto pretermine che sono risultati positivi allo screening per VB prima delle 13 settimane, e li hanno trattati con lattoferrina 300 mg al giorno per 21 giorni.³³ L'esito primario era il parto pretermine (<37 settimane) nei pazienti che ricevevano lattoferrina rispetto a quelli che non ricevevano lattoferrina. Hanno evidenziato che quelli a cui veniva somministrata lattoferrina aveva un tasso di natalità pretermine significativamente più basso (25 vs. 44,6%, $p=0.02$). Non sono stati segnalati eventi avversi. Dato che lo studio non è stato randomizzato e mancano gli esiti microbiologici, al momento non raccomandiamo il trattamento vaginale con lattoferrina.³⁴

Raccomandazioni cliniche

In generale, i risultati spesso non sono comparabili tra studi a causa di differenze di specie, ceppi, dose e modalità di somministrazione. Inoltre, ad una lettura critica, vi è un alto rischio di bias in molti studi. Anche se non ci sono ancora evidenze sufficienti per raccomandazioni formali per il trattamento con queste terapie alternative, ci può essere qualche beneficio significativo per alcune persone, senza effetti negativi significativi segnalati. Questo li rende un'opzione attraente, sebbene non convalidata, per le pazienti con VB refrattaria e ricorrente e che può essere considerata in ambito clinico. Diverse variabili (come la specie e la concentrazione di *Lactobacillus*, la formulazione, la via di somministrazione, la durata e le fasi del trattamento) devono essere considerate.

Tra le controversie irrisolte rimangono: la domanda se i probiotici diminuiscano con maggiore successo la percentuale di ricorrenza di VB nel breve termine (un mese) o nel lungo termine (tre mesi), se debbano essere utilizzati dopo un trattamento antibiotico standard (prevenzione della persistenza) o se possano essere assunti da donne attualmente sane con una storia di VB ricorrente (prevenzione della recidiva), e se sia necessario ripetere la dose di mantenimento. Inoltre, bisogna considerare che le formulazioni probiotiche sono di solito costose e, se efficaci, devono probabilmente essere utilizzate per lunghi periodi di tempo.

Sulla base degli studi di Husain²⁶, Yang²⁷ e Miranda³³, non consigliamo il trattamento della VB in gravidanza con probiotici e simbiotici fino a quando saranno condotti studi successivi sufficientemente validi per rilevare una riduzione dei risultati finali del parto pretermine e della corionamniosite.

10.3

Candidosi vulvovaginale

Probiotici

L'idea di promuovere la colonizzazione dei lactobacilli vaginali per la prevenzione o per il trattamento delle infezioni fungine è supportata da dati di laboratorio *in vitro*, che dimostrano come molte specie di *Lactobacillus* inibiscano la crescita della *Candida spp.*, alteri l'espressione dei fattori di virulenza della *Candida spp.* stessa o inibisca la trasformazione ad ifa, che si pensa aumenti le probabilità di sintomi.^{35,36} In modelli murini, l'applicazione vaginale di lactobacilli diminuisce la carica fungina.^{37,38} Tuttavia, negli esseri umani, diversi grandi studi epidemiologici non hanno mostrato alcuna associazione tra un microbiota dominato da *Lactobacillus* ed un rischio più basso per VVC. Infatti, più spesso vi è una maggiore prevalenza di VVC nelle donne con alte proporzioni di lactobacilli vaginali.³⁹⁻⁴³

Ci sono pochi studi clinici randomizzati ben eseguiti di dimensioni sufficienti su cui basare le raccomandazioni per l'uso di probiotici nella prevenzione di VVC. Ci sono solo due trial randomizzati con un campione di dimensione oltre il 100. Uno è un trial randomizzato aperto di un prodotto vaginale comprendente *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus* e *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* utilizzato quotidianamente per 10 giorni dopo un antimicotico. Delle 416 donne in premenopausa incluse, il 5% del gruppo trattato con antimicotico seguito da probiotici ed il 37% del braccio trattato con antifungino soltanto ha avuto una coltura positiva per *Candida spp.* 30-45 giorni dopo il trattamento antifungino.⁴⁴ Il secondo studio randomizzato ha preso in esame 278 donne in procinto di ricevere antibiotici per un'infezione non di carattere ginecologico, in un design multifattoriale con quattro braccia che confrontavano probiotici per via orale e vaginale (orali: *L. rhamnosus*, *B. longum*; vaginali: *L. rhamnosus*, *L. delbrueckii*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus*). Non c'era alcun effetto preventivo di entrambe le formulazioni rispetto al placebo (*odds ratio* per la formulazione orale 1.06 [0.58-1.94] e 1.38 [0.75-2.54] per la formulazione vaginale).⁴⁵

Un trial randomizzato più piccolo (N= 48) di un prodotto orale contenente *L. acidophilus* e *L. rhamnosus* ha dimostrato un tasso significativamente inferiore di candidosi sintomatica dopo tre mesi di trattamento di mantenimento.⁴⁶ Uno studio leggermente più ampio (N = 95) di un prodotto somministrato per via vaginale contenente *L. gasseri*, *L. fermentum*, *L. rhamnosus* e *P. acidilacti*, utilizzato dopo un primo trattamento antimicotico, non ha dimostrato alcuna riduzione della recidiva di VVC sintomatica un mese dopo il trattamento.⁴⁷ Una revisione più completa dei dati può essere trovata in una serie di review recenti su questo argomento.⁴⁸⁻⁵⁰

Prebiotici e simbiotici

Un piccolo studio ha randomizzato 48 donne, con candidosi vaginale acuta con coltura positiva ed una anamnesi di VVC ricorrente, ad una terapia con clotrimazolo vaginale ed un concomitante simbiotico orale contenente *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* e lattoferrina o a terapia con placebo. I partecipanti hanno continuato ad assumere il dosaggio di mantenimento con il prodotto in studio per 10 giorni al mese per sei mesi. Tre mesi dopo il trattamento antifungino, il gruppo con simbiotico aveva avuto tassi di ricorrenza inferiori (8.3 contro 66.7%, $p < 0.01$).⁴⁶

Raccomandazioni cliniche

Data la mancanza di dati di alta qualità a sostegno dell'efficacia dei probiotici, e l'evidenza epidemiologica che mostra correlazioni *in vivo* tra lactobacilli vaginali e VVC, non raccomandiamo l'uso di probiotici orali o vaginali per il trattamento o la prevenzione della VVC.

10.4

Vaginite aerobica / Vaginite infiammatoria desquamativa

Probiotici

Uno studio ha testato l'aggiunta di un probiotico nella terapia della vaginite aerobica (VA). Heczko *et al.* ha effettuato lo screening tra le donne con una anamnesi di VB ricorrente, e le ha trattate con metronidazolo orale e 10 giorni di probiotici orali contenenti *L. gasseri*, *L. plantarum* e *L. fermentum* (prOVag, IBSS, Polonia).⁵¹ Al *follow-up* quelle con colture positive per aerobi (VA) o per *Gardnerella spp.* resistente, hanno ricevuto terapia antibiotica mirata e sono state randomizzate a 10 giorni di terapia ogni mese per 3 mesi, con probiotici misti o con placebo, e sono stati eseguiti test clinici e colturali ogni mese una settimana dopo il completamento della terapia con probiotici di 10 giorni. Gli autori indicano che il tempo prima di una recidiva di VA è stato fino al 76% ($p < 0.05$) più lungo nel gruppo che ha ricevuto i probiotici. Lo studio di Heczko è difficile da interpretare: non sono stati utilizzati marcatori infiammatori né per definire i casi di VA né gli esiti, e i risultati presi in considerazione (ricorrenza dei sintomi o esame colturale positivo alla visita di controllo) non distinguevano la VB dalla VA.

Prebiotici e simbiotici

Si possono ottenere approfondimenti nell'approccio con i probiotici per correggere la disbiosi e quindi prevenire la VA dagli studi sul microbiota intermedio (IM). Le donne con MI hanno punteggi di Nugent dal 4 al 6, sono in gran parte prive di lactobacilli, ma non soffrono di VB; hanno spesso irritazione pruriginosa e perdite, e molte progrediranno a VA. Le pazienti con MI sono a rischio per le stesse sequele di quelle con VA. Russo *et al.* ha randomizzato 40 pazienti con prurito, irritazione, perdite e MI a terapia con un prodotto simbiotico orale contenente *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* e 50 mg di lattoferrina bovina, una volta al giorno per 15 giorni. La valutazione alla fine del trattamento ha evidenziato significativamente meno prurito e perdite ($p < 0.001$), normalizzazione del punteggio di Nugent ($p = 0.0004$) e riduzione

del punteggio di Nugent all'interno del gruppo trattato con simbiotico rispetto al placebo ($p=0.0110$). La reazione quantitativa a catena della polimerasi in tempo reale ha dimostrato che i lactobacilli erano aumentati significativamente dopo 15 giorni di trattamento con simbiotici, tuttavia non sono disponibili dati sulla durabilità di questo risultato.²⁹

Raccomandazioni cliniche

Ci sono pochi dati su cui basare le raccomandazioni cliniche; quindi ci comporteremo in maniera simile a quanto fatto con la VB. Per i pazienti che hanno sintomi refrattari e hanno fallito la terapia standard, ci può essere plausibilità biologica che un probiotico o un simbiotico contenente lattoferrina possa essere utile.

10.5

Tricomoniasi

Probiotici

Il *trichomonas vaginalis* è il protozoo patogeno più comune negli esseri umani nei paesi industrializzati. L'unico trattamento efficace è il 5-nitroimidazolo, tuttavia le infezioni ricorrenti sono comuni, in alcune occasioni a causa di re-infezione, in altre a causa di resistenza agli antibiotici. La resistenza al metronidazolo avviene in fino a 10% dei casi di *Trichomonas vaginale*.

La co-infezione tra il *T. vaginalis* e la VB è un evento frequente. In questo contesto l'efficacia del trattamento con metronidazolo nel trattare la tricomoniasi può essere ridotta, e ciò viene spiegato in parte dalla diminuzione del potenziale redox trovato nei soggetti con VB.^{52,53} Evidenze *in vitro* suggeriscono che l'aggiunta di un probiotico alla terapia con metronidazolo aumenti il tasso di cura del metronidazolo: Sgibnev *et al.* hanno evidenziato che la co-coltura di batteri opportunistici con lattobacilli derivati dall'uomo, o di surnatanti *L. rhamnosus* LCR35 contenenti perossido di idrogeno, acido lattico e surfattanti, aumenti la sensibilità antibiotica dei batteri opportunistici.⁵⁴ Gli autori hanno postulato che la somministrazione di lactobacilli vaginali potrebbe migliorare la sensibilità *in vivo* del *T. vaginalis* al metronidazolo.

In uno studio clinico ben condotto, Sgibnev *et al.* ha randomizzato 90 pazienti con *T. vaginalis* e VB che avevano ricevuto precedente terapia senza successo, a ricevere metronidazolo 500 mg due volte al giorno e poi *L. rhamnosus* CR35 per via vaginale o placebo, per due volte per sette giorni, e poi continuare con il probiotico vaginale per due volte al giorno per altri sette giorni.⁵⁵ Sintomi, pH, potenziale redox, punteggio di Nugent e la presenza di *T. vaginalis*, sono stati valutati prima dell'inizio della terapia ed il quarto, ottavo e quindicesimo giorno di terapia. Gli autori hanno riportato che le donne nel braccio del trattamento hanno provato un significativo miglioramento dei sintomi, confermato da un esame vaginale, e una diminuzione significativa nel tasso di colture positive per *T. vaginalis* (6,8 vs. 47,6%), al completamento della terapia con metronidazolo. Alla luce della diminuzione del pH e dell'aumento più intenso del potenziale redox nel braccio dei probiotici, gli autori attribuiscono il miglior tasso di cura ad un aumento dell'efficacia del metronidazolo secondario ai cambiamenti fisicochimici indotti da questo probiotico in presenza di VB.

Prebiotici e simbiotici

Non sono stati condotti studi clinici per testare l'efficacia di numerosi alimenti, estratti marini e medicinali che mostrano una forte attività anti-tricomoniale *in vitro*. Se l'attività *in vitro* si traducesse *in vivo* ed in attività clinica, questi estratti potrebbero fornire nuove strategie per combattere la tricomoniasi resistente.⁵⁶

Raccomandazioni cliniche

Quando il *T. vaginalis* è refrattario alla terapia, e quando la VB è presente, la terapia probiotica ausiliaria può essere presa in considerazione.

10.6

Conclusione

E' biologicamente plausibile che probiotici, prebiotici e simbiotici possano migliorare il trattamento e la prevenzione della VB, soprattutto nei casi che sono refrattari alla terapia antibiotica standard. Tuttavia, non vi è consenso sulla specie appropriata, dose, formulazione, via di somministrazione o durata del trattamento. Data la spesa elevata per molti di questi prodotti, sosteniamo la cautela nel raccomandare il loro uso, e il follow-up per valutarne l'efficacia.

Raccomandazioni

Raccomandazioni	Qualità delle evidenze	Força da recomendação
La monoterapia con probiotici per la vaginosi batterica non è raccomandata.	2a	B
Non vi è alcuna raccomandazione per l'uso profilattico di probiotici o prebiotici in gravidanza.	3b	B
Non vi è alcun vantaggio nell' utilizzare probiotici nelle donne con candidosi vulvovaginale.	2a	B
Un probiotico o simbiotico contenente lattoferrina può essere provato in casi refrattari di vaginite aerobica/vaginite infiammatoria desquamativa.	4	C
Nella tricomoniasi refrattaria, associata a vaginosi batterica, i probiotici Possono essere aggiunti agli schemi di trattamento.	4	C

Bibliografia

- Hill, C.; Guarner, F.; Reid, G.; Gibson, G. R.; Merenstein, D. J.; Pot, B.; Morelli, L.; Canani, R. B.; Flint, H. J.; Salminen, S.; Calder, P. C.; Sanders, M. E., Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014, 11, (8), 506-14.
- Gibson, G. R.; Hutkins, R.; Sanders, M. E.; Prescott, S. L.; Reimer, R. A.; Salminen, S. J.; Scott, K.; Stanton, C.; Swanson, K. S.; Cani, P. D.; Verbeke, K.; Reid, G., Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017, 14, (8), 491-502.

3. Swanson, K. S.; Gibson, G. R.; Hutkins, R.; Reimer, R. A.; Reid, G.; Verbeke, K.; Scott, K. P.; Holscher, H. D.; Azad, M. B.; Delzenne, N. M.; Sanders, M. E., The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020, 17, (11), 687-701.
4. Koirala, R.; Gargari, G.; Arioli, S.; Taverniti, V.; Fiore, W.; Grossi, E.; Anelli, G. M.; Cetin, I.; Guglielmetti, S., Effect of oral consumption of capsules containing *Lactobacillus paracasei* LPC-S01 on the vaginal microbiota of healthy adult women: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *FEMS Microbiol Ecol* 2020, 96, (6).
5. Strus, M.; Chmielarczyk, A.; Kochan, P.; Adamski, P.; Chelmicki, Z.; Chelmicka, A.; Palucha, A.; Heczko, P. B., Studies on the effects of probiotic *Lactobacillus* mixture given orally on vaginal and rectal colonization and on parameters of vaginal health in women with intermediate vaginal flora. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012, 163, (2), 210-5.
6. Bohbot, J. M.; Cardot, J. M., Vaginal impact of the oral administration of total freeze-dried culture of LCR 35 in healthy women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012, 2012, 503648.
7. Houng, H. S.; Noon, K. F.; Ou, J. T.; Baron, L. S., Expression of Vi antigen in *Escherichia coli* K-12: characterization of ViA from *Citrobacter freundii* and identity of ViA with RcsB. *J Bacteriol* 1992, 174, (18), 5910-5.
8. De Alberti, D.; Russo, R.; Terruzzi, F.; Nobile, V.; Ouwehand, A. C., *Lactobacilli* vaginal colonisation after oral consumption of Respecta(R) complex: a randomised controlled pilot study. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015, 292, (4), 861-7.
9. Chen, C.; Hao, L.; Zhang, Z.; Tian, L.; Zhang, X.; Zhu, J.; Jie, Z.; Tong, X.; Xiao, L.; Zhang, T.; Jin, X.; Xu, X.; Yang, H.; Wang, J.; Kristiansen, K.; Jia, H., Cervicovaginal microbiome dynamics after taking oral probiotics. *J Genet Genomics* 2021, 48, (8), 716-726.
10. Anukam, K. C.; Osazuwa, E.; Osemene, G. I.; Ehigiagbe, F.; Bruce, A. W.; Reid, G., Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus*GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect* 2006, 8, (12-13), 2772-6.
11. Reznichenko, H.; Henyk, N.; Maliuk, V.; Khyzhnyak, T.; Tynna, Y.; Filipiuk, I.; Veresniuk, N.; Zubrytska, L.; Quintens, J.; Richir, K.; Gerasymov, S., Oral Intake of *Lactobacilli* Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study. *J Low Genit Tract Dis* 2020, 24, (3), 284-289.
12. Vujic, G.; Jajac Knez, A.; Despot Stefanovic, V.; Kuzmic Vrbancic, V., Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013, 168, (1), 75-9.
13. Zhang, Y.; Lyu, J.; Ge, L.; Huang, L.; Peng, Z.; Liang, Y.; Zhang, X.; Fan, S., Probiotic *Lactocaseibacillus rhamnosus* GR-1 and *Limosilactobacillus reuteri* RC-14 as an Adjunctive Treatment for Bacterial Vaginosis Do Not Increase the Cure Rate in a Chinese Cohort: A Prospective, Parallel-Group, Randomized, Controlled Study. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 669901.
14. Bradshaw, C. S.; Pirota, M.; De Guingand, D.; Hocking, J. S.; Morton, A. N.; Garland, S. M.; Fehler, G.; Morrow, A.; Walker, S.; Vodstrcil, L. A.; Fairley, C. K., Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One* 2012, 7, (4), e34540.
15. Cohen, C. R.; Wierzbicki, M. R.; French, A. L.; Morris, S.; Newmann, S.; Reno, H.; Green, L.; Miller, S.; Powell, J.; Parks, T.; Hemmerling, A., Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med* 2020, 382, (20), 1906-1915.
16. Eriksson, K.; Carlsson, B.; Forsum, U.; Larsson, P. G., A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal *lactobacilli* after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. *Acta Derm Venereol* 2005, 85, (1), 42-6.
17. Larsson, P. G.; Stray-Pedersen, B.; Rytting, K. R.; Larsen, S., Human *lactobacilli* as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Womens Health* 2008, 8, 3.
18. Petricevic, L.; Witt, A., The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG* 2008, 115, (11), 1369-74.
19. Ya, W.; Reifer, C.; Miller, L. E., Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2010, 203, (2), 120 e1-6.
20. Liu, H. F.; Yi, N., A systematic review and meta-analysis on the efficacy of probiotics for bacterial vaginosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022, 26, (1), 90-98.
21. Tidbury, F. D.; Langhart, A.; Weidlinger, S.; Stute, P., Non-antibiotic treatment of bacterial vaginosis-a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2021, 303, (1), 37-45.
22. Munoz-Barreno, A.; Cabezas-Mera, F.; Tejera, E.; Machado, A., Comparative Effectiveness of Treatments for Bacterial Vaginosis: A Network Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)* 2021, 10, (8).
23. Jeng, H. S.; Yan, T. R.; Chen, J. Y., Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2020, 20, (4), 3749-3765.
24. Wang, Z.; He, Y.; Zheng, Y., Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019, 16, (20).
25. Chen, X.; Lu, Y.; Chen, T.; Li, R., The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 631972.

26. Husain, S.; Allotey, J.; Drymoussi, Z.; Wilks, M.; Fernandez-Felix, B. M.; Whiley, A.; Dodds, J.; Thangaratnam, S.; McCourt, C.; Prosdociimi, E. M.; Wade, W. G.; de Tejada, B. M.; Zamora, J.; Khan, K.; Millar, M., Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. *Bjog* 2020, 127, (2), 275-284.
27. Yang, S.; Reid, G.; Challis, J. R. G.; Gloor, G. B.; Asztalos, E.; Money, D.; Seney, S.; Bocking, A. D., Effect of Oral Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 on the Vaginal Microbiota, Cytokines and Chemokines in Pregnant Women. *Nutrients* 2020, 12, (2).
28. Hakimi, S.; Farhan, F.; Farshbaf-Khalili, A.; Dehghan, P.; Javadzadeh, Y.; Abbasalizadeh, S.; Khalvati, B., The effect of prebiotic vaginal gel with adjuvant oral metronidazole tablets on treatment and recurrence of bacterial vaginosis: a triple-blind randomized controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2018, 297, (1), 109-116.
29. Russo, R.; Edu, A.; De Seta, F., Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. *Arch Gynecol Obstet* 2018, 298, (1), 139-145.
30. Russo, R.; Karadja, E.; De Seta, F., Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef Microbes* 2019, 10, (1), 19-26.
31. Baldacci, F.; Baldacci, M.; Bertini, M., *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 + Lactose, A Symbiotic Long-Lasting Vaginal Approach to Improve Women's Health. *Int J Womens Health* 2020, 12, 1099-1104.
32. Nasioudis, D.; Linhares, I. M.; Ledger, W. J.; Witkin, S. S., Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. *Bjog* 2017, 124, (1), 61-69.
33. Miranda, M.; Sacccone, G.; Ammendola, A.; Salzano, E.; Iannicelli, M.; De Rosa, R.; Nazzaro, G.; Locci, M., Vaginal lactoferrin in prevention of preterm birth in women with bacterial vaginosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021, 34, (22), 3704-3708.
34. Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: V. Therapeutic Modalities of Vaginal Microbiome Engineering and Research Challenges. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 99-104.
35. MacAlpine, J.; Daniel-Ivadj, M.; Liu, Z.; Yano, J.; Revie, N. M.; Todd, R. T.; Stogios, P. J.; Sanchez, H.; O'Meara, T. R.; Tompkins, T. A.; Savchenko, A.; Selmecki, A.; Veri, A. O.; Andes, D. R.; Fidel, P. L., Jr.; Robbins, N.; Nodwell, J.; Whitesell, L.; Cowen, L. E., A small molecule produced by *Lactobacillus* species blocks *Candida albicans* filamentation by inhibiting a DYRK1-family kinase. *Nat Commun* 2021, 12, (1), 6151.
36. Rose Jorgensen, M.; Thestrup Rikvold, P.; Lichtenberg, M.; Ostrup Jensen, P.; Kragelund, C.; Twetman, S., *Lactobacillus rhamnosus* strains of oral and vaginal origin show strong antifungal activity in vitro. *J Oral Microbiol* 2020, 12, (1), 1832832.
37. Jang, S. J.; Lee, K.; Kwon, B.; You, H. J.; Ko, G., Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of *Candida albicans*. *Sci Rep* 2019, 9, (1), 8121.
38. De Gregorio, P. R.; Silva, J. A.; Marchesi, A.; Nader-Macias, M. E. F., Anti-*Candida* activity of beneficial vaginal lactobacilli in vitro assays and in a murine experimental model. *FEMS Yeast Res* 2019, 19, (2).
39. Baeten, J. M.; Hassan, W. M.; Chohan, V.; Richardson, B. A.; Mandaliya, K. J. O.; Jaoko, W.; McClelland, R. S., Prospective study of correlates of vaginal *Lactobacillus* colonisation among high-risk HIV-1 seronegative women. *Sex Transm Infect* 2009, 85, (5), 348-53.
40. McClelland, R. S.; Richardson, B. A.; Hassan, W. M.; Graham, S. M.; Kiarie, J.; Baeten, J. M.; Mandaliya, K.; Jaoko, W.; Ndinya-Achola, J. O.; Holmes, K. K., Prospective study of vaginal bacterial flora and other risk factors for vulvovaginal candidiasis. *J Infect Dis* 2009, 199, (12), 1883-90.
41. Cotch, M. F.; Hillier, S. L.; Gibbs, R. S.; Eschenbach, D. A., Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178, (2), 374-80.
42. Tortelli, B. A.; Lewis, W. G.; Allsworth, J. E.; Member-Meneh, N.; Foster, L. R.; Reno, H. E.; Peipert, J. F.; Fay, J. C.; Lewis, A. L., Associations between the vaginal microbiome and *Candida* colonization in women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 2020, 222, (5), 471 e1-471 e9.
43. Brown, S. E.; Schwartz, J. A.; Robinson, C. K.; O'Hanlon, D. E.; Bradford, L. L.; He, X.; Mark, K. S.; Bruno, V. M.; Ravel, J.; Brotman, R. M., The Vaginal Microbiota and Behavioral Factors Associated With Genital *Candida albicans* Detection in Reproductive-Age Women. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (11), 753-758.
44. Kovachev, S. M.; Vatcheva-Dobrevska, R. S., Local Probiotic Therapy for Vaginal *Candida albicans* Infections. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2015, 7, (1), 38-44.
45. Pirota, M.; Gunn, J.; Chondros, P.; Grover, S.; O'Malley, P.; Hurley, S.; Garland, S., Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. *BMJ* 2004, 329, (7465), 548.
46. Russo, R.; Superti, F.; Karadja, E.; De Seta, F., Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses* 2019, 62, (4), 328-335.

47. Ehrstrom, S.; Daroczy, K.; Rylander, E.; Samuelsson, C.; Johannesson, U.; Anzen, B.; Pahlson, C., Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Microbes Infect* 2010, 12, (10), 691-9.
48. Van de Wijgert, J.; Verwijs, M. C., Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *Bjog* 2020, 127, (2), 287-299.
49. Xie, H. Y.; Feng, D.; Wei, D. M.; Mei, L.; Chen, H.; Wang, X.; Fang, F., Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 11, CD010496.
50. Shenoy, A.; Gottlieb, A., Probiotics for oral and vulvovaginal candidiasis: A review. *Dermatol Ther* 2019, 32, (4), e12970.
51. Heczko, P. B.; Tomusiak, A.; Adamski, P.; Jakimiuk, A. J.; Stefański, G.; Mikołajczyk-Cichońska, A.; Suda-Szczurek, M.; Strus, M., Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health* 2015, 15, 115.
52. Gatski, M.; Martin, D. H.; Levison, J.; Mena, L.; Clark, R. A.; Murphy, M.; Henderson, H.; Schmidt, N.; Kissinger, P., The influence of bacterial vaginosis on the response to *Trichomonas vaginalis* treatment among HIV-infected women. *Sex Transm Infect* 2011, 87, (3), 205-8.
53. Holmes, K. K.; Chen, K. C.; Lipinski, C. M.; Eschenbach, D. A., Vaginal redox potential in bacterial vaginosis (nonspecific vaginitis). *J Infect Dis* 1985, 152, (2), 379-82.
54. Sgibnev, A.; Kremleva, E., Influence of Hydrogen Peroxide, Lactic Acid, and Surfactants from Vaginal Lactobacilli on the Antibiotic Sensitivity of Opportunistic Bacteria. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2017, 9, (2), 131-141.
55. Sgibnev, A.; Kremleva, E., Probiotics in addition to metronidazole for treatment *Trichomonas vaginalis* in the presence of BV: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020, 39, (2), 345-351.
56. Friedman, M.; Tam, C. C.; Cheng, L. W.; Land, K. M., Anti-trichomonad activities of different compounds from foods, marine products, and medicinal plants: a review. *BMC Complement Med Ther* 2020, 20, (1), 271.

RICONOSCIMENTO

Estendiamo i nostri più sentiti ringraziamenti al valido e dedicato team di colleghi che con la loro traduzione hanno reso questa pubblicazione accessibile ad un maggior numero di lettori.

Chapters 1-5-6

Preti Eleonora Petra

Iacobone Anna Daniela

Preventive Gynecology Unit

European Institute of Oncology - IRCCS

20141 Milan, Italy

Chapters 7-8-9

Mario Preti,

Department of Surgical Sciences, University of Torino, Torino, Italy

Eleonora Robba

Department of Surgical Sciences, University of Torino, Torino

Chapters 3-10

Francesco Fedele

"Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy".

Francesco De Seta

Department of Medical, Surgical and Health Sciences, University of Trieste, Trieste, Italy

Institute of Maternal and Child Health IRCCS B. Garofolo, Trieste, Italy

Chapters 2-4

Francesco De Seta

Department of Medical, Surgical and Health Sciences, University of Trieste, Institute of Maternal and Child Health IRCCS B. Garofolo, Trieste, Italy

Davide De Santo

Institute of Maternal and Child Health IRCCS B. Garofolo, Trieste, Italy

Davide Castelli

Department of Medical, Surgical and Health Sciences, University of Trieste

In memoria di Francesco Fedele

Hai aiutato a redigere questi capitoli con entusiasmo e dedizione.

Il tuo ricordo rimarrà vivo nei nostri cuori



Grant educazionale non soggetto a restrizioni:
SCYNEXIS

