

# Trattamento delle infezioni vaginali in gravidanza con metronidazolo e clotrimazolo topici

Gestione clinica

Lorenzo Pradelli<sup>1</sup>

## Abstract

*Vulvo-vaginal infections are the most common gynaecological pathologies seen in clinical practice. While being predominantly benign, although disturbing, in non pregnant women, their presence during pregnancy has been associated with peri-natal and obstetric complications. The opportunity to prevent these adverse outcomes, especially prematurity and low birth weight, has to be cautiously balanced against the potential to induce fetal toxicity, inherently related to the continuous exchanges among maternal and fetal blood that occurs in the placenta. In this paper, a brief overview of the evidence regarding efficacy, safety and utility during pregnancy of topical clotrimazole and metronidazole, whose combined spectrum covers the great majority of the involved pathogens, is provided. These antimicrobials, especially when applied topically, are highly effective and have been used in pregnant women for many years without evidence of adverse outcomes; in conclusion it appears that they hold an adequate risk-to-benefit ratio and represent valid therapeutic options in the treatment of vulvo-vaginal infections during pregnancy.*

**Keywords:** vulvo-vaginal infections, pregnancy, metronidazole, clotrimazole

*Topical metronidazole and clotrimazole in the treatment of vulvo-vaginal infections during pregnancy. CMI 2007; 1(1): 21-29*

<sup>1</sup> Advanced Research srl,  
Torino

## INTRODUZIONE: DEFINIZIONE DEL PROBLEMA

La presenza di infezioni vulvo-vaginali in corso di gravidanza si associa a complicazioni perinatali e ostetriche, in particolare a infezione delle membrane amniotiche e rottura precoce delle stesse, con possibile parto prematuro e basso peso alla nascita. L'opportunità di prevenire tali complicazioni deve, ovviamente, essere attentamente ponderata in relazione al rischio potenziale di indurre tossicità fetale, per cui la scelta della strategia terapeutica non è immediata. Scopo di questo lavoro è delineare un profilo farmacologico clinico di clotrimazolo e metronidazolo, due molecole da anni utilizzate in terapia, anche durante la gravidanza.

## Il contesto: aspetti clinici

La vaginite è normalmente caratterizzata da leucorrea e/o da prurito e irritazione vulvare, e può accompagnarsi a cattivo odore. Le tre patologie più frequentemente associate a leucorrea sono la vaginosi batterica (BV), la tricomoniasi e la candidiasi. La causa della vaginite è normalmente identificabile mediante l'esame del pH e dell'aspetto microscopico a fresco della secrezione patologica.

Un pH elevato (> 4,5), determinabile con una semplice cartina tornasole, è normalmente indicativo di BV o di tricomoniasi, per quanto non sia molto specifico. Il materiale può essere ulteriormente esaminato dopo diluizione con soluzione fisiologica e, in un campione separato, con una soluzione

di idrossido di potassio (KOH) al 10%. L'effusione di un odore amminico dopo diluizione con KOH è indicativa di BV. All'esame microscopico a fresco, i tricomonidi flagellati e le *clue cells* (cellule epiteliali adese a batteri, tipiche della BV) sono generalmente identificabili nel campione diluito con soluzione salina, mentre le spore e le pseudoife della candida sono più facilmente visualizzabili nel campione diluito con KOH. La mancata identificazione di un agente patogeno all'esame microscopico non esclude comunque in maniera assoluta la diagnosi di infezione vaginale, come dimostrato da diversi studi che hanno ottenuto risultati positivi mediante coltura o amplificazione genica (PCR) dopo esami microscopici negativi.

La **vaginosi batterica** è una sindrome clinica polimicrobica dovuta alla sostituzione della normale flora batterica vaginale, prevalentemente costituita da *Lactobacillus* spp. produttori di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, con alte concentrazioni di batteri anaerobi (*Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp.), di *Gardnerella vaginalis* e di *Mycoplasma homini*. Altre popolazioni batteriche caratteristicamente rinvenute in corso di BV comprendono *Porphyromonas* e i peptostreptococchi.

La causa dell'alterazione dell'equilibrio dinamico che normalmente caratterizza la flora microbica non è completamente chiarita, per quanto siano identificati numerosi fattori predisponenti, tra cui molteplicità di partner sessuali, relazioni sessuali con un nuovo partner e la carenza idiopatica di lattobacilli. Nel 50% circa dei casi decorre in maniera totalmente asintomatica. Nei casi sintomatici e in caso di gravidanza, in particolare se a elevato rischio di prematurità (ossia se la madre presenta pregressi parti pre-termine) è indicata una terapia antimicrobica, generalmente a base di metronidazolo o clindamicina, entrambi disponibili sia in forma topica che con formulazioni sistemiche. Nelle donne non gestanti i benefici accertati del trattamento sono il sollievo dalla sintomatologia vaginale e la riduzione del rischio di complicanze infettive dopo interventi chirurgici ginecologici, mentre in gravidanza la terapia antinfettiva potrebbe ridurre il rischio di rottura precoce delle membrane, travaglio e parto pre-termine, nonché di infezione intra-amniotica ed endometrite post-partum [1].

La **tricomoniasi** è un'infestazione sostenuta dal protozoo *Trichomonas vaginalis*. Nell'uomo, l'infezione può decorrere asintomatica o presentarsi sotto forma di uretrite

non gonococcica. Nella donna la tricomoniasi è solitamente sintomatica, con irritazione vulvare accompagnata da una caratteristica secrezione vaginale di colore giallo-verdognolo, diffusa e maleodorante; alcune pazienti, tuttavia, presentano forme paucio o asintomatiche. Così come la vaginosi batterica, anche la tricomoniasi, oltre alla fastidiosa sintomatologia, è risultata associata a complicanze della gravidanza, in particolare a rottura precoce delle membrane, parto pre-termine e basso peso alla nascita. La terapia antimicrobica, da effettuarsi sulla paziente e contemporaneamente sul partner sessuale con i nitroimidazolici (metronidazolo o tinidazolo), non ha dimostrato una riduzione della morbilità perinatale, ma è ritenuta efficace per la risoluzione dei sintomi, la riduzione del rischio di trasmissione per via sessuale e del rischio di infezioni a carico degli apparati respiratorio e gastrointestinale del nascituro [1].

La **candidiasi vulvo-vaginale** è generalmente causata da *Candida albicans*, ma occasionalmente può essere sostenuta da altre candide (*Candida glabrata*), o più in generale da lieviti. I sintomi tipici includono il prurito e la dolenzia vaginali, la dispareunia (dolore durante l'atto sessuale), la disuria e la presenza di leucorrea. Si stima che circa il 75% delle donne soffrirà di almeno un episodio di candidiasi vaginale nel corso della vita, e che il 40-45% presenterà due o più episodi. Le candidiasi vengono abitualmente classificate in non complicate e complicate, sulla base della presentazione clinica, della microbiologia, dei fattori dell'ospite e della risposta alla terapia. La terapia d'elezione delle forme non complicate prevede la somministrazione topica di antifungini azolici (clotrimazolo, fluconazolo, butoconazolo, tioconazolo, ecc.) o di nistatina (meno efficace) per un ciclo breve di terapia (1-3 giorni). Vista la generale sovrapposibilità tra l'efficacia di questi composti somministrati per via sistemica e topica e dato l'elevato potenziale di indurre interazioni farmacologiche quando somministrati per via orale (gli azolici sono potenti induttori del sistema enzimatico dei citocromi epatici), la terapia di prima scelta è normalmente quella topica.

La candidiasi vaginale è frequente in corso di gravidanza e va trattata unicamente con terapia azolica topica [1].

Le tre patologie brevemente delineate si possono ritrovare associate in **forme miste**.

## ASPETTI FARMACOLOGICI

### Struttura molecolare

Il clotrimazolo è un derivato imidazolico ad ampio spettro antimicotico, dalla formula chimica  $C_{22}H_{17}ClN_2$  e di peso molecolare 344,85 g/mol, la cui struttura è schematizzata in Figura 1.

Il metronidazolo è un derivato nitroimidazolico antimicrobico di peso molecolare 171,154 g/mol, la cui formula chimica è  $C_6H_9N_3O_3$ . La struttura chimica è rappresentata in Figura 2.

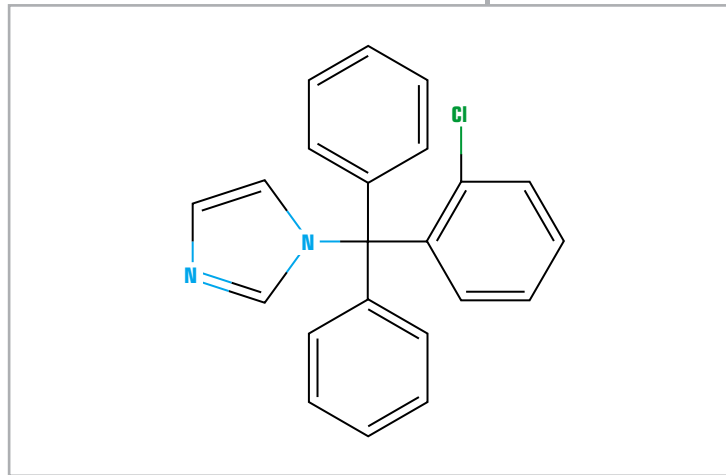
### Farmacocinetica

Il clotrimazolo viene assorbito con difficoltà dalla pelle e dalle mucose umane. L'assorbimento cutaneo è stimato essere inferiore allo 0,5%, quello orale è basso e non adeguato alla terapia sistemica.

Dopo applicazione topica in sede vaginale, il **clotrimazolo** viene assorbito in parte, per una quota stimata tra il 3 e il 10%, raggiungendo concentrazioni ematiche inferiori al limite di rilevazione. Non è noto se il clotrimazolo sia in grado di attraversare la placenta, ma, come discusso più avanti, non esistono evidenze o indizi di tossicità fetale con il suo uso in gravidanza. La quota assorbita si ritrova legata alle proteine plasmatiche per una quota pari a circa il 90% e a livello epatico viene attivamente metabolizzata a composti inattivi da parte del citocromo P450 11A1. Il tempo di emivita plasmatica è compreso tra 2 e 5 ore, i metaboliti inattivi sono escreti prevalentemente nelle urine, ma anche nelle feci dopo escrezione biliare. L'escrezione renale del clotrimazolo non metabolizzato è di scarsa importanza, infatti la quota immodificata varia tra 0,05% e 0,5% della dose somministrata [2-5].

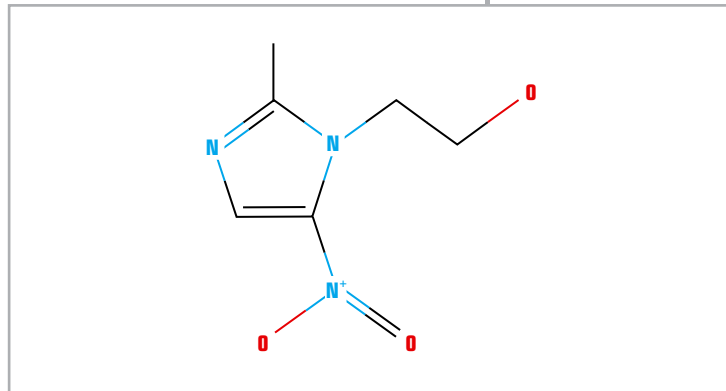
La cinetica del **metronidazolo** è stata valutata dopo somministrazione endovenosa, orale, rettale, vaginale e cutanea. L'assorbimento orale del metronidazolo è ottimo, con una biodisponibilità generalmente superiore al 90% e  $C_{max}$  di 8-13 mg/l raggiunto dopo 0,25-4 ore dalla somministrazione di 500 mg [6]. Buono anche l'assorbimento dopo applicazione di supposte rettali, con valori riportati di biodisponibilità oscillanti tra il 65 e l'80%, con  $C_{max}$  corrispondenti di 4-5,5 mg/l misurati dopo 0,5-1 e 4-12 ore dall'applicazione di 500 mg per clisma o supposta, rispettivamente [7,8].

La biodisponibilità relativa del metronidazolo dopo applicazione vaginale è molto va-



**Figura 1**  
Struttura chimica del clotrimazolo

riabile a seconda della formulazione: è risultata compresa tra il 10%-25% con compresse e creme vaginali ( $C_{max}$  di 1,2-1,9 mg/l dopo 11-20 ore dall'applicazione di 500 mg) e il 56% osservato con il gel allo 0,75% [9-11]. Data la bassa dose complessiva di principio attivo contenuto nel gel (37,5 mg in 5 g di gel), le concentrazioni plasmatiche registrate dopo questo tipo di applicazione vaginale



**Figura 2**  
Struttura chimica del metronidazolo

raggiungono comunque valori molto inferiori a quelle ottenute con la somministrazione per via orale ( $C_{max}$  di 0,2-0,3 mg/l, circa il 2% della concentrazione plasmatica misurata con 500 mg PO, raggiunta dopo una media di 8,37 ore). L'ipotesi degli autori dello studio [10] per spiegare la discordanza tra il dato di biodisponibilità ottenuto con il gel e quelli relativi ad altre forme ad applicazione topica si basa sulle caratteristiche dell'assorbimento vaginale dei farmaci. Quest'ultimo non è infatti condizionato solamente dalla permeabilità dell'epitelio vaginale alla specifica molecola, ma dipende anche dalla capacità del farmaco di dissolversi nella esigua

**Tabella I**  
Parametri farmacocinetici di metronidazolo e clotrimazolo

Molecola	Biodisponibilità	Legame proteico	Escrezione renale (immodificato)	Emivita
Clotrimazolo	Orale: bassa Cutanea: < 0,5% Vaginale: 3-10%	90%	0,05%-0,5%	2-5 ore
Metronidazolo	Orale: > 90% Rettale: 65-80% Vaginale (crema, compresse): 10-25% Vaginale (gel acquoso): 56%	< 20%	6-18%	6-14 ore

quantità di liquido presente in cavità vaginale, condizione necessaria all'assorbimento. A differenza delle formulazioni in compresse o creme, nel gel acquoso utilizzato in questa esperienza la molecola è già disciolta, il che potrebbe spiegare le maggiori rapidità e completezza dell'assorbimento sistemico. A supporto di questa ipotesi, richiamano l'attenzione su un precedente esperimento di Alper e coll. [9], che avevano riportato  $t_{max}$  minori con l'utilizzo della crema piuttosto che con la compressa, entrambe somministrate intravaginalmente (11 vs 20 ore), dato che potrebbe essere spiegato dalla maggior rapidità con cui il metronidazolo si dissolve dalla crema nel liquido intravaginale.

La quota assorbita si distribuisce in un volume apparente di 0,25-0,85 l/kg e circola legata alle proteine plasmatiche per una quota inferiore al 20%; viene intensamente metabolizzata a livello epatico attraverso una serie di reazioni di glucuronazione e ossidazione delle catene laterali, con produzione di numerosi metaboliti, di cui alcuni mantengono una certa attività antimicrobica. Il metronidazolo è in grado di attraversare la placenta; nei tessuti placentari si ritrova tuttavia in concentrazioni basse: 4-5 ore dopo somministrazione di una singola dose orale di 500 mg sono stati riportati livelli compresi tra 0 e 1,4 mg/l, a fronte di concentrazioni plasmatiche di 3-7 mg/l [11]. L'escrezione è prevalentemente renale, con circa il 60-80% della dose assorbita espulsa con le urine, di cui il 6-18% in forma immodificata; la clearance renale è di 10-11 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. L'escrezione fecale interessa una quota pari al 6-15% della dose. L'emivita plasmatica del composto non modificato è di 6-14 ore [13,14], ma risulta prolungata a 7-21 ore in caso di insufficienza renale [13].

La Tabella I riassume i principali parametri farmacocinetici delle due molecole.

### Meccanismo d'azione

**Clotrimazolo**, così come gli altri antifungini imidazolici, esercita la sua attività fungicida e/o fungostatica attraverso l'inibizione della sintesi dell'ergosterolo, componente fondamentale delle membrane cellulari micotiche. In particolare l'azione del clotrimazolo è sull'enzima 14-alfa-demetilasi, responsabile della conversione enzimatica del 2,4-metilendiidrolanosterolo a ergosterolo. Tale ridotta o bloccata sintesi causa alterazioni della permeabilità della membrana citoplasmatica, che risultano in fuoriuscita di componenti cellulari, con concomitante catabolismo degli acidi nucleici. Risulta inoltre compromessa la biosintesi di macromolecole, come le proteine, i lipidi, il DNA e i polisaccaridi. L'inibizione della 14-alfa-demetilasi potrebbe non essere l'unico meccanismo d'azione del clotrimazolo, in quanto la molecola è risultata capace di inibire colture di lieviti *Saccharomyces cerevisiae* mutanti incapaci di sintetizzare steroli [15].

Il **metronidazolo** esercita il suo effetto citotossico nei confronti dei batteri anaerobi attraverso l'alterazione dello stato redox, probabilmente in seguito all'azione di uno o più prodotti di una catena di reazioni di riduzione del metronidazolo stesso, benché i dettagli di questo processo non siano stati completamente chiariti. Questo meccanismo appare funzionare solamente nei batteri anaerobi, in quanto la molecola, pur captata dagli organismi aerobi, non subisce modificazioni e non esercita effetto tossico. Negli organismi anaerobi, al contrario, la progressiva riduzione del metronidazolo crea un gradiente di diffusione che ne aumenta la captazione. Il risultato finale dell'alterazione dello stato di ossido-riduzione è la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, con perdita della struttura elicoidale del DNA, che risulta così incapace di fungere da stampo [16,17].

### Spettro antimicrobico

Il **clotrimazolo** è un antimicotico ad ampio spettro, ma è attivo anche contro alcuni batteri Gram-positivi. L'azione fungicida o fungistatica interessa la maggior parte dei

miceti patogeni per l'uomo; riportiamo in Tabella II le MIC (Concentrazione Minima Inibente) nei confronti alcuni dei principali miceti e altri organismi studiati [18].

Lo spettro antimicrobico del **metronidazolo** comprende molti protozoi e la maggior parte degli anaerobi Gram-positivi e Gram-negativi. Tra i protozoi contro cui è attivo, di particolare rilevanza sono le entamebe, i tricomonidi e la giardia (Tabella III).

I batteri anaerobi sensibili al metronidazolo di importanza clinica primaria sono i Gram-negativi appartenenti alle specie *Bacteroides* e *Fusobacterium* spp. Anche molti anaerobi Gram-positivi come i peptostreptococchi e i clostridi sono generalmente sensibili, per quanto si possano più facilmente ritrovare ceppi resistenti al metronidazolo che non tra i Gram-negativi. La *Gardnerella vaginalis*, coinvolta nella quasi totalità delle BV, è un batterio pleomorfo Gram-variabile di elevata sensibilità al metronidazolo. Da segnalare infine la sensibilità al metronidazolo di *Helicobacter pylori* e della flora anaerobica enterica, di *Clostridium difficile* e dei patogeni causali di ascessi cerebrali, per cui metronidazolo viene impiegato con notevole successo [19].

## EFFICACIA, SICUREZZA E UTILITÀ IN GRAVIDANZA

Metronidazolo e clotrimazolo sono due molecole di non recente introduzione, a cui molte donne sono state esposte durante la gravidanza, senza segnalazioni di effetti teratogeni o di danni al nascituro.

Metronidazolo e clotrimazolo per via vaginale sono infatti entrambi inclusi nella categoria B della sicurezza in gravidanza, nella scala utilizzata dalla FDA statunitense (scala a 5 categorie, da A, la più sicura, a X, sicuramente nociva) [20,21]. La categoria B viene assegnata alle molecole studiate su animali senza evidenza di danno al feto, ma per cui mancano studi adeguati e ben condotti su donne in gravidanza (è il caso di metronidazolo e clotrimazolo), oppure a quelle molecole rivelatesi potenzialmente pericolose nell'animale da esperimento, ma la cui pericolosità per il feto umano è stata smentita da studi adeguati e ben condotti su donne gestanti.

Anche l'agenzia regolatoria australiana ADEC classifica metronidazolo e clotrimazolo in categorie a basso rischio per le donne gestanti: metronidazolo è collocato

Organismo	MIC (µg/ml)
<i>Aspergillus</i> spp.	1-10
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1-4
<i>Candida albicans</i>	< 2
<i>Coccidioides immitis</i>	1
<i>Epidermophyton</i> spp.	< 1-2
<i>Histoplasma capsulatum</i>	1
<i>Madurella</i> spp.	> 20
<i>Microsporium</i> spp.	< 2
<i>Nocardia</i> spp.	4-10
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	1
<i>Sporotrichum schenckii</i>	1
<i>Trichophyton</i> spp.	< 2
<i>Torulopsis (candida) glabrata</i>	2-10
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	< 4
<i>Trichomonas vaginalis</i>	100
<i>Naegleria fowleri</i>	< 1

in categoria B2, corrispondente a quelle molecole assunte da un numero limitato di donne durante la gestazione, senza evidenza di aumento nella frequenza di malformazioni o di altri danni diretti o indiretti al feto e per cui gli studi su animali sono inadeguati

**Tabella II**  
Sensibilità al clotrimazolo di alcuni microrganismi patogeni

Organismo	MIC (µg/ml)
<b>Anaerobi Gram-negativi</b>	
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1- >128
<i>Actinobacillus</i>	10-40 (MIC <sub>90</sub> = 36)
<i>Campylobacter fetus</i>	< 128
<i>Fusobacterium</i>	0,0625-32 (MIC <sub>90</sub> < 4)
<i>Prevotella</i>	MIC <sub>90</sub> = 4
<i>Bacteroides fragilis</i>	< 25 (MIC <sub>90</sub> < 4)
Altri <i>Bacteroides</i> spp	0,25- > 256 (MIC <sub>90</sub> < 8)
<b>Anaerobi Gram-positivi</b>	
<i>Clostridium difficile</i>	0,125-4
<i>Clostridium perfringens</i>	0,1-128 (MIC <sub>90</sub> < 4)
<i>Peptostreptococcus</i>	< 16
<b>Protozoi</b>	
<i>Entamoeba histolytica</i>	< 1
<i>Trichomonas vaginalis</i>	< 8
<i>Giardia lamblia</i>	< 50

o mancanti, ma i dati disponibili non indicano pericolo di danno fetale. Il clotrimazolo è invece collocato in categoria A, quella dei farmaci assunti da un gran numero di donne nel corso della gravidanza, senza che siano stati osservati aumenti nella frequenza di malformazioni o di altri danni diretti o indiretti al feto [22].

**Tabella III**  
Sensibilità al metronidazolo di alcuni microrganismi patogeni

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) pubblica e aggiorna regolarmente una guida all'uso dei farmaci in gravidanza basata sui principi della *Evidence Based Medicine* (consultabile on line su [www.farmaciegravidanza.org](http://www.farmaciegravidanza.org)) [23], partendo dalle valutazioni dei due organismi summenzionati, integrati dal giudizio di altre due organizzazioni (FASS e WGR, attive in Svezia e Olanda, rispettivamente) e dalla valutazione, basata sull'analisi della letteratura scientifica disponibile, degli esperti nazionali che compongono il comitato scientifico dell'Agenzia.

La valutazione relativa al **metronidazolo** ha preso in considerazione due meta-analisi e una serie di studi non compresi in queste ultime e ha fornito risultati tranquillizzanti. Gli unici dati contrastanti sono i risultati degli studi epidemiologici del HCCSSA (registro nascite ungherese) [24-26], che riportano un eccesso di rischio di labio- e palatoschisi negli esposti a metronidazolo e un *odds ratio* di 1,2 per difetti congeniti negli esposti all'associazione metronidazolo e miconazolo per via vaginale nel secondo/terzo trimestre.

La valutazione conclude che "ampi studi disponibili sull'esposizione nel 1° trimestre a metronidazolo [...] per via vaginale [...] non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. Anche l'uso negli altri periodi della gravidanza non ha evidenziato effetti dannosi per il neonato [...] L'osservazione di Czeizel non trova [...] conferma [ma] [...] non dovrebbe essere trascurata in futuri studi sull'argomento" [23].

Il profilo di sicurezza dell'utilizzo di **clotrimazolo** in gravidanza, in particolare in formulazione topica per uso vaginale, è per giudizio unanime molto buono, tanto che dall'AIFA viene incluso nella lista dei "farmaci di scelta" in gravidanza.

Il rischio di danneggiamento del feto con l'utilizzo topico di clotrimazolo e metronidazolo è dunque trascurabile o nullo, mentre vi sono dati che indicano l'utilità del trattamento delle infezioni vaginali in gravidanza con clotrimazolo e/o metronidazolo, sebbene si trovino anche studi dai risultati discordanti.

Czeizel e collaboratori hanno pubblicato una serie di studi [24-26] sulla relazione tra utilizzo di clotrimazolo in gravidanza ed esiti fetali, basandosi sull'analisi dell'ampio database del registro ungherese delle nascite. In tutti gli studi emerge un'associazione tra l'utilizzo di clotrimazolo in gravidanza e la

riduzione delle nascite pre-termine: nel più ampio e recente di questi studi, che include i dati di 38.151 neonati, la durata gestazionale è risultata mediamente maggiore nelle donne esposte al trattamento, con una riduzione significativa (34-64%) dell'incidenza di parti pre-termine [24].

I dati sull'utilizzo del **metronidazolo** sono meno concordi. In uno studio di Klebanoff e coll. è stato osservato un aumento dei parti pre-termine nelle donne trattate con metronidazolo per tricomoniasi vaginale asintomatica, ma confermata con coltura, rispetto alle pazienti trattate con placebo, pur senza differenze in termini di rottura precoce delle membrane, infezioni intra-amniotiche o endometriosi post-partum [27]. I risultati di questo studio sono in contrasto con quelli di due studi precedenti: Hauth e coll. [28] avevano documentato una riduzione delle nascite pre-termine in gestanti ad elevato rischio di parto pre-termine con vaginosi batterica trattate con metronidazolo ed eritromicina durante il secondo trimestre, rispetto ai controlli non trattati (49% vs 31% prima della 37ª settimana); Morales e coll. avevano ottenuto risultati analoghi in uno studio condotto su 80 gestanti con precedente parto pre-termine e vaginosi batterica documentata, di cui la metà trattata con metronidazolo e metà con placebo. Nel gruppo assegnato al trattamento attivo, si sono verificati meno parti prima della 37ª settimana e meno nascite di neonati di peso inferiore ai 2.500 g [29].

## CONCLUSIONI

Le infezioni vulvo-vaginali rappresentano la patologia ginecologica più frequentemente osservata nella pratica clinica. Nella donna non gestante, si tratta di una patologia generalmente benigna, per quanto possa risultare in un marcato peggioramento della qualità di vita, per l'interferenza con le attività sessuali e la sintomatologia assai fastidiosa. Nella donna in stato di gravidanza, a questi problemi si aggiunge il rischio di complicazioni ostetriche e perinatali, segnatamente l'infezione corio-amniotica, con possibile rottura precoce delle membrane, travaglio precoce, parto pre-termine e basso peso alla nascita. D'altro canto, la scelta di effettuare un trattamento farmacologico in gravidanza è un momento decisionale particolarmente complicato e richiede la rigorosa

valutazione del rapporto di rischio/beneficio. L'uso dei farmaci in gravidanza, come noto, è infatti complicato dal continuo scambio tra sangue materno e fetale a livello placentare, analogo a quello che si verifica attraverso altre membrane biologiche e dalla particolare suscettibilità dell'embrione/feto alla tossicità.

La consueta ponderazione del rapporto tra rischi e benefici, cardine della pratica clinica, nel caso di gravidanza deve tenere in maggiore considerazione gli aspetti qualitativi del rischio, per quanto rarissimo. È evidente che nessun farmaco è completamente sicuro, ma esistono comunque regole pratiche di buon senso a cui attenersi nella scelta del farmaco in gravidanza:

- evitare la prescrizione di farmaci inutili;
- utilizzare, a parità di presunti effetti teratogeni, la terapia più efficace: ogni farmaco di non dimostrata efficacia ha un bilancio di rischio/beneficio sfavorevole, per quanto remoto sia il rischio;
- prescrivere, nell'ambito della medesima classe terapeutica, i farmaci presenti sul mercato da più tempo e dunque con maggior numero di esposizioni precedenti.

Nella terapia delle vaginosi in gravidanza, la disponibilità di molecole efficaci, consolidate e somministrabili per via topica rappresenta quindi una valida e sicura opzione terapeutica.

Dall'esame della letteratura scientifica disponibile, si può concludere affermando che il rapporto rischio/beneficio dell'utilizzo vaginale di clotrimazolo e metronidazolo è adeguato anche nelle donne in stato di gravidanza affette da patologia infettiva vulvo-vaginale, nelle quali è in grado di dare sollievo dalla sintomatologia senza esporre a rischi il nascituro, se non addirittura riducendo il rischio di complicazioni perinatali e ostetriche.

#### **Punti chiave**

- Il **metronidazolo** è incluso nella categoria B della scala utilizzata dalla FDA statunitense della sicurezza in gravidanza: si tratta quindi di una molecola che, nonostante manchino studi adeguati e ben condotti su donne in gravidanza, non mostra evidenza di danni al feto. Studi multipli e meta-analisi non hanno dimostrato associazione tra metronidazolo usato durante la gravidanza e effetti teratogenici o mutagenici sul bambino.
- Il profilo di sicurezza di **clotrimazolo** in gravidanza è per giudizio unanime molto buono, tanto che l'AIFA, anche sulla base dei dati ADEC, FASS, WGZ e dei CDC americani, lo ha incluso nei farmaci di scelta in gravidanza.

**In conclusione, nelle donne in gravidanza affette da patologia infettiva vulvo-vaginale, l'uso vaginale di clotrimazolo e metronidazolo è adeguato per dare sollievo alla sintomatologia senza esporre a rischi il nascituro.**

**BIBLIOGRAFIA**

- 1 CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. *Morbid Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 1-93
- 2 Duhm B, Maul W, Medenwald H et al. Pharmacokinetics of bis-phenyl-(2-chloro-phenyl)-10imidazolyl-methane-14 C after topical application. *Arzneimittelforschung* 1972; 22: 1276
- 3 Burgess MA, Bodey GP. Clotrimazole: in vitro and clinical pharmacological studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 2: 423
- 4 Sawyer PR, Brogden RN, Pinder RM et al. Clotrimazole: a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs* 1975; 9: 424-47
- 5 Menz HP, Teltscher U, Bayer C et al. Pharmacokinetics of clotrimazole, an oral antimycotic, in humans. *Deutsch Med Wschr* 1973; 98: 1606
- 6 Ralph ED. Clinical pharmacokinetics of metronidazole. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8: 43-62
- 7 Bergan T, Leinebo O, Blom-Hagen T et al. Pharmacokinetics and bioavailability of metronidazole after tablets, suppositories and intravenous administration. *Scan J Gastroenterol* 1984; 91: 45-60
- 8 Mattila J, Mannisto PT, Mantyla R et al. Comparative pharmacokinetics of metronidazole and tinidazole as influenced by administration route. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 721-5
- 9 Alper MM, Barwin N, McLean WM et al. Systemic absorption of metronidazole by the vaginal route. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 781-4
- 10 Cunningham FE, Kraus DM, Brubaker L et al. Pharmacokinetics of intravaginal metronidazole gel. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1060-5
- 11 Tempkton R. Metabolism and pharmacokinetics of metronidazole: a review, In Finegold SM ed. *Metronidazole*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1977
- 12 Fredriksson T. Treatment of dermatomycoses with topical econazole and clotrimazole. *Curr Ther Res* 1979; 25: 590
- 13 Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. Philadelphia: American College of Physicians, 1994
- 14 Jensen JC, Gugler R. Interaction between metronidazole and drugs eliminated by oxidative metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 407-10
- 15 Taylor FR, Rodriguez RJ, Parks LW. Relationship between antifungal activity and inhibition of sterol biosynthesis in miconazole, clotrimazole, and 15-azasterol. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 515-21
- 16 Knight RC, Skolimowski IM, Edwards DI. The interaction of reduced metronidazole with DNA. *Biochem Pharmacol* 1978; 27: 2089-93
- 17 Kagan BM. *Antimicrobial Therapy*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980
- 18 Kucers A, Bennett NM. *The use of antibiotics: a comprehensive review with clinical emphasis*, 4th edition. Philadelphia: Lippincott, 1988, p. 585-1436
- 19 Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* 1997; 54: 679-708
- 20 <http://www.fda.gov>
- 21 Boothby LA, Doering PL. FDA labeling system for drugs in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1485-9
- 22 Batagol R ed. Australian Drug Evaluation Committee: Medicines in Pregnancy - an Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1996
- 23 Agenzia Italiana del Farmaco. Farmaci in gravidanza. La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia. Ministero della salute, 2004. Disponibile su [www.farmaciegravidanza.org](http://www.farmaciegravidanza.org) (ultima consultazione: gennaio 2007)
- 24 Czeizel AE, Fladung B, Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116: 157-63
- 25 Czeizel AE, Toth M, Rockenbauer M. No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy. *Epidemiology* 1999; 10: 437-40
- 26 Czeizel AE, Rockenbauer M. A lower rate of preterm birth after clotrimazole therapy during pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999; 13: 58-64
- 27 Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 487-93



- 28 Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1732-6
- 29 Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 345-9