

NUOVI PATOGENI, VECCHI RIMEDI. ALTERNATIVE TERAPEUTICHE TOPICHE PER IL TRATTAMENTO DI CANDIDOSI MULTIRESISTENTI: ACIDO BORICO E FLUCITOSINA

Guido Leo¹; C.Tomasello², M.M. Giacomotti², A. Leggieri²

¹Ospedale Amedeo di Savoia specializzato per le malattie infettive, ASLTO2

²Ospedale Maria Vittoria, ASL TO2 Farmacia interna

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Guido Leo

Ospedale Amedeo di Savoia specializzato per le malattie infettive, ASLTO2

Viale Cadore 74, 10040 Rivalta di Torino (TO) Italia

tel: +39 0114393855; Fax: +39 0114393977; e-mail: dhc@libero.it

ABSTRACT

In the following work are described two cases of vaginal candidiasis due to multi-resistant *C. Glabrata*, couplings to the observation of the authors after a suffered clinical path characterized by the failure of many therapeutic approaches. Infections due to azole resistant *C. Glabrata* represent an emerging disease that involves several issues. For scattered forms, medicines are very active, such as amphotericin B and echinocandines. These products, however, require parenteral administration in hospitals, and also have a high cost. Conversely, for localized forms, different medicines are available on the market and the most used are topical medicines belonging to the class of azole, to which the pathogen is frequently resistant. For these reason the search for a local therapy and of low cost is a goal to pursue. Therefore, the treatment chosen by the authors is based on the use of topical products. In the first case the favourable outcome was achieved with a medicinal product available in our country, boric acid in vaginal capsules. For the second clinical case, more complex with more remote onset and already unsuccessfully treated with boric acid, it was necessary to prepare a galenical preparation based on flucytosine, a formulation not available in European Countries. In both cases it has been obtained both clinical healing and microbial eradication.

Key words: *Candidosis; Flucytosine*

RIASSUNTO

Nel lavoro qui riportato vengono descritti due casi di candidosi vaginale da *C.Glabrata* multiresistenti, giunti all'osservazione degli autori dopo un sofferto percorso clinico caratterizzato dall'insuccesso di numerosi approcci terapeutici. Le infezioni da *C.Glabrata* resistente agli azolici rappresentano una patologia emergente che comporta diverse problematiche. Per le forme disseminate sono disponibili medicinali molto attivi, come l'amfotericina B liposomiale e le echinocandine. Tali prodotti, però, richiedono la somministrazione parenterale in ambito ospedaliero, e presentano inoltre un costo elevato. Al contrario, per le forme localizzate, esistono in commercio e vengono utilizzati perlopiù medicinali topici appartenenti alla classe degli azolici, cui il patogeno è frequentemente resistente. La ricerca di una terapia locale e di costo contenuto rappresenta quindi un obiettivo da perseguire. Pertanto, il trattamento scelto dagli autori si è basato proprio sull'utilizzo di prodotti ad uso topico. Nel primo caso il risultato favorevole è stato ottenuto con una specialità medicinale disponibile nel nostro Paese, l'acido borico in capsule vaginali. Per il secondo caso, più complesso e di più remota insorgenza, e già trattato senza successo con l'acido borico, è stato necessario approntare una preparazione magistrale galenica a base di flucitosina, una formulazione non disponibile nei Paesi dell'Unione Europea. In entrambi i casi si è ottenuta sia la guarigione clinica, che l'eradicazione microbica.

Parole chiave: *Candidosi; Flucitosina*

INTRODUZIONE

Una patologia apparentemente banale come la candidosi vaginale può comportare, se non correttamente affrontata, enormi disagi, sia di natura fisica, che psicologica.

Tale affezione, comune in ambito ginecologico, è perlopiù causata da *Candida Albicans*. Il secondo patogeno, in ordine di frequenza, è la *Candida Glabrata*, che presenta abitualmente una sensibilità dose-dipendente agli azolici. Quando insorge la resistenza, questa è spesso indotta da concentrazioni subottimali dei farmaci in questione^(1,2,3,4,5,6).

Descriveremo due casi di candidosi vaginale da *Candida Glabrata multiresistente*, trattati dal ginecologo con i farmaci di uso comune⁽⁷⁾, senza alcun concreto risultato.

Ad un'attenta disamina dei vari trattamenti terapeutici inefficaci, che hanno condotto alla fine le pazienti dall'infettivologo, seguirà la descrizione dell'approccio terapeutico che ha comportato la guarigione clinica e microbiologica in entrambi i casi.

Caso 1

La paziente non ha precedenti patologici di rilievo, anche se riferisce occasionali disturbi enterici compatibili con sindrome del colon irritabile. E' studentessa universitaria (psicologia) e insegnante di danza classica. Il primo sintomo d'organo si presenta nell'autunno 2009 quando, in occasione di una faringite febbrile (a posteriori verosimilmente una MNI) la paziente veniva trattata con *Amoxi-clavulanato* 1 g cpr sviluppando, come abitualmente succede nella MNI, un rash cutaneo che portava alla sospensione del farmaco. Dopo pochi giorni compariva stranguria, risoltasi spontaneamente in 24 ore e dispareunia urente protrattasi, con andamento discontinuo, sino alla definitiva risoluzione della candidosi.

A luglio 2010 alla dispareunia si aggiungeva prurito vaginale senza secrezione. La paziente veniva trattata con *sertaconazolo* 300 mg ovulo + 10 giorni dello stesso prodotto in crema 2% per uso esterno con buona risposta.

Ad agosto recidiva del prurito con scarse secrezioni: terapia orale con lattobacilli + cranberry + calendula per 5 giorni con effimero miglioramento. Dopo 15 giorni, infatti, si manifestava una ripresa della sintomatologia per cui veniva prescritto *metronidazolo* 250 mg cpr/die per 3 giorni + *fenticonazolo* crema 2% uso esterno (x 5 giorni) + *clotrimazolo* 10 mg compresse vaginali per 5 giorni.

Nuova esacerbazione a fine mese: finalmente veniva eseguito un tampone vaginale con isolamento di *Can-*

didida spp. La paziente veniva trattata prima con *fluconazolo* 50 mg cpr per 4 giorni e poi con *itraconazolo* 200 mg/BID cpr per 6 giorni, senza alcun beneficio.

Si proseguiva quindi con *fluconazolo* 200 mg cpr per 7 giorni + *miconazolo* 400 mg cps vaginali per 10 giorni + *metronidazolo/clotrimazolo* 500/100 mg ovuli per due mesi + *ciprofloxacina* 250 mg/BID cpr per 10 giorni, senza significativa risposta anzi con riesacerbazione ancora più intensa a fine terapia. Veniva quindi ritrattata con *fluconazolo* 200 mg/settimana cpr per due mesi + *miconazolo* 100 mg ovuli per tre giorni + lattobacilli + cranberry + calendula + *metronidazolo/fluconazolo* 500/100 mg ovuli in terapia continua, senza alcun risultato.

Nel mese di dicembre la paziente giungeva, casualmente (non inviata dal ginecologo curante) alla nostra osservazione. Venivano eseguiti accertamenti generali, che escludevano la presenza di patologie immunodepressive ed un tampone vaginale, da cui veniva isolata in coltura pura *Candida Glabrata* con alte MIC per azolici (fluconazolo 32; voriconazolo 4) e buona sensibilità a flucitosina ed echinocandine. Non essendo disponibile in Italia la flucitosina in formulazione orale, la paziente veniva trattata con *anidulafungina* 100 mg per via endovenosa con buona risposta clinica ma persistente positività colturale (numerose colonie)

Si prescriveva quindi un trattamento con acido borico 300 mg cps vaginali BID per 15 giorni, con **rapida e completa risoluzione della sintomatologia** (prurito, secrezioni e dispareunia) ed eradicazione microbiologica (esame colturale negativo a 30 giorni dalla fine della cura con completo recupero della fisiologica flora lattobacillare).

DECORSO SUCCESSIVO: La paziente è rimasta asintomatica, recuperando completamente anche le proprie funzioni relazionali sino al luglio 2011 quando si verificava una modesta ripresa del prurito, trattata con un nuovo ciclo di acido borico 300 mg cps vaginali ed esitata in completa remissione. Nell'occasione venivano nuovamente isolate poche colonie di *Candida Glabrata*, che mostrava un recupero della sensibilità agli azolici (MIC per fluconazolo <1 e per voriconazolo < 0.12).

Caso 2

Donna di 36 anni, in buone condizioni di salute. In anamnesi non ben specificati disturbi vulvo-vaginali ricorrenti (prurito, leucorrea) sin dalla prima infanzia. Nel 2003 candidosi vaginale (non tipizzata), senza risposta ad azolici topici e sistemici, risolta in tempi lunghi con *Acidophilus Bifidus* per os.

Circa quattro anni fa (febbraio 2008) comparsa progressiva di dispareunia con perdite vaginali giallastre.

Isolamento di *Candida Glabrata*. Negativa la ricerca di altri patogeni. Assenza di lattobacilli.

Terapia: *fluconazolo* 150mg cpr/die x 3gg associata a cicli di *fenticonazolo* 2% crema ed *econazolo* 50 mg ovuli x 7-15gg, senza alcun beneficio. Settembre 2008: probiotici + fermenti lattici + lattoferrina

Dicembre 2008: esame culturale sempre positivo per *Candida Glabrata*. Nuovi cicli terapeutici con *sertaconazolo* 300 mg ovuli + *itraconazolo* 100 mg cpr BID, per 7gg e successivamente il 1° giorno del ciclo mestruale per 6 mesi.

Permanendo il disturbo venivano prescritti altri schemi terapeutici, sempre inefficaci.

Gennaio 2009: *sertaconazolo* 300 mg ovuli + *itraconazolo* 100 mg cpr + *fluconazolo* 150 mg cpr + Lattobacilli + acqua termale

Settembre 2009: *econazolo/triamcinolone* crema 1%/0,1% + fermenti lattici

Dicembre 2009: *fluconazolo* 150 mg cpr 1° giorno del ciclo mestruale per 6 mesi.

Gennaio 2010: nuovo controllo microbiologico con esecuzione di antimicogramma, R: fluconazolo, itraconazolo; S: amfotericina B, flucitosina, voriconazolo (N.B.: non indicate MIC)

Sino ad ora l'infezione è stata trattata con principi attivi inefficaci. La resistenza (R) era precedente all'inizio delle varie terapie o è stata da queste indotta? Nonostante il dato microbiologico viene nuovamente prescritto l'*itraconazolo* 100 mg cpr in associazione con l'acido borico 300 mg cpr vaginali, ma nuovamente senza successo.

Luglio 2010: l' *itraconazolo* 100 mg cpr + l'acido borico 300 mg cpr vaginali.

Maggio 2011: prescritte cure omeopatiche e dietoterapia e, infine, detergenti e lubrificanti.

La paziente giunge alla nostra osservazione il 31 ottobre 2011. Presenta una severa vaginosi con prurito e dispareunia assoluta. L'esame con lo speculum evidenzia abbondanti secrezioni biancastre che cospargono interamente la parete vaginale. Viene eseguito prelievo vaginale con isolamento di numerose colonie di *C. Glabrata* R a fluconazolo (MIC 32) e voriconazolo (MIC 0,25) e S a amfotericina B (MIC <= 0,5) flucitosina (MIC <= 1) e anidulafungina (MIC 0,012). Le MIC sono state interpretate secondo i criteri EUCAST⁽⁸⁾.

Veniva posta in terapia con un preparato galenico magistrale a base di *flucitosina* 10% gel vaginale (1 g flucitosina/die x 15gg) con progressiva attenuazione dei sintomi. Esame culturale negativo a metà del ciclo terapeutico e dopo 20 gg dalla fine della terapia. All'ultimo controllo (gennaio 2012) la paziente è asintomatica ed ha anche potuto ricominciare una regolare vita sessuale.

Allestimento della preparazione galenica

L'acido borico viene utilizzato in Italia nelle forme far-

maceutiche di crema e capsule vaginali, risulta essere ben tollerato ed ha una buona efficacia. Tuttavia, l'azione fungistatica può richiedere ulteriori trattamenti terapeutici.

Per il secondo caso descritto, visto l'insuccesso dei precedenti trattamenti con acido borico, è stato deciso di utilizzare un approccio innovativo per il nostro Paese a base di flucitosina 10% gel vaginale. La flucitosina, un analogo dell'acido nucleico, è solubile in acqua (1,5 g/100ml 25°C) ed è ben assorbita dopo somministrazione orale. In Italia non è previsto l'utilizzo di questo medicinale per via topica, a differenza di altri paesi (es. U.S.A.)⁽⁹⁾.

Il trattamento locale a base di flucitosina rappresentava quindi la migliore terapia locale rimasta a disposizione, sia pur impiegato "off label"⁽¹⁰⁾, vista la completa resistenza agli antimicotici con indicazione terapeutica approvata.

La farmacia ospedaliera ha all'uopo allestito una preparazione galenica magistrale disperdendo la polvere di principio attivo, derivante da specialità medicinale in compresse (Ancotil®)⁽¹¹⁾ in un gel base di carbossimetilcellulosa F.U. XII Ediz.⁽¹²⁾.

Il gel così ottenuto è stato poi titolato ad un pH compreso tra 4,5 e 5.

Le operazioni sono state eseguite sotto cappa sterile a flusso laminare verticale poiché il metabolismo della flucitosina porta alla formazione del 5-fluorouracile, una sostanza ad azione citotossica. Questa trasformazione enzimatica avviene solo ad opera della citosina-deaminasi, un enzima presente nei funghi; tuttavia la potenziale tossicità della molecola ha reso necessario adottare le precauzioni citate. La flucitosina, inoltre, è sensibile alla luce ed al calore, per tale ragione il gel preparato è stato conservato in frigorifero (2-8°C).

La percentuale del principio attivo è stata decisa in analogia con quella impiegata nei prodotti commerciali in uso in altri Paesi, nonché in base ai dati di letteratura^(13,14,15,16). Non essendo disponibili informazioni relative al veicolo in tali prodotti esteri, la scelta sulla tipologia del gel basedi carbossimetilcellulosa si è basata sui dati della F.U. XII Ediz.

DISCUSSIONE

I casi trattati presentano numerosi spunti di riflessione:

- La terapia empirica della Candidosi Vaginale può senz'altro basarsi su un azolico, ma l'insuccesso ripetuto, specie quando si utilizzano farmaci appartenenti alla stessa classe, deve far sospettare la presenza di patogeni resistenti.
- L'esame microbiologico può non essere necessario in un primo episodio, ma certamente s'impone dopo un insuccesso terapeutico, specie se ripetuto. È opportuno inviare il campione ad un laboratorio adeguato: infatti, l'indicazione generica di *Candida spp*

senza identificazione ed eventuale antimicogramma non è utile.

- Pur con i limiti dell'antimicogramma, è interessante notare come la sospensione dell'esposizione agli azolici abbia portato al recupero della sensibilità: ciò non autorizza a riutilizzare gli azolici sullo stesso ceppo, perché probabilmente riemergerebbe la resistenza, verosimilmente solo "archiviata", ma mette bene in evidenza il rischio potenziale connesso ad una terapia subottimale.
- Il ginecologo deve poter accedere in maniera critica alla letteratura scientifica. Lo specialista in Malattie Infettive, pur non uso a trattare le candidosi vaginali, può costituire un utile supporto nei casi più complessi.
- La collaborazione con il farmacista ospedaliero, sia per la formulazione, che per la preparazione del galenico, è risultata decisiva e deve essere sempre considerata laddove i prodotti disponibili in commercio non producano i risultati auspicati.

CONCLUSIONI

Cosa consigliare dunque?

- Se possibile evitare la terapia empirica: un esame batteriologico è comunque più conveniente, anche economicamente, di una terapia inadatta.

- Esame colturale comunque alla prima recidiva o in caso di insuccesso terapeutico. Nel caso di isolamento di *C. Glabrata* richiedere l'antimicogramma
- La terapia con azolici deve sempre prevedere l'associazione del prodotto topico ad un farmaco sistemico, da somministrare a dosi elevate (almeno 200 mg di Fluconazolo), per tempi brevi (max 5-7 giorni)
- Evitare le terapie "single dose"
- Prescrivere i trattamenti di mantenimento, con basse dosi refratte
- Ricordare che l'itraconazolo, ancorché teoricamente più attivo del fluconazolo su alcuni tipi di candida, presenta una biodisponibilità variabile, che comporta il rischio di non riuscire a raggiungere concentrazioni terapeutiche. Le compresse vanno somministrate a stomaco pieno, al dosaggio di 200 mg BID. L'oral solution garantisce una migliore biodisponibilità, ma va assunta lontano dai pasti. La posologia consigliata è la medesima.
- Non vi sono evidenze che voriconazolo e posaconazolo garantiscano miglior outcome
- L'uso delle echinocandine (meglio caspofungina che anidulafungina) va valutato attentamente, poiché mancano dati definitivi sull'efficacia di tali farmaci nelle candidosi vaginali

BIBLIOGRAFIA

1. Sobel, JD. *Vulvovaginal candidosis*. *Lancet* 2007; 369:1961.
2. Sobel, JD, Faro, S, Force, RW, et al. *Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations*. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:203.
3. Fleury, FJ. *Adult vaginitis*. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24:207.
4. Sobel, JD. *Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis*. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:924.
5. Sobel, JD. *Candida vaginitis*. *Infect Dis Clin Pract* 1994; 3:334.
6. Sobel, JD, Chaim W. *Vaginal microbiology of women with acute recurrent vulvovaginal candidiasis*. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2497.
7. Rex, JH, Walsh, TJ, Sobel, JD, et al. *Practice guidelines for treatment of candidiasis*. *Clin Infect Dis* 2000; 30:662.
8. *EUCAST: Clinical Breakpoints for antifungal agents*
9. *Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections- 2006 Edition*
10. D.L. 17 febbraio 1998 n.23- Art.3,5
11. *Compendio Farmaceutico Ospedaliero (CFO)*
12. *Farmacopea Ufficiale (F.U.) XII Ed*
13. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. *Treatment of vaginitis caused by Candida Glabrata: use of boric acid and flucytosine* - *Am J Obstet Gynecol*.2003 nov; 189: 1297-1300.
14. S Shannand J Wilson . *Treatment of Candida Glabrata using topical amphotericin B and flucytosine* — *SextransmInfect* 2003 79:265-266 doi:10.1136/sti.79.3.265-a.
15. D J White, A R Habib, A Vanthuynne, S Langford, M Symonds. *Combined topical flucytosine and amphotericin B for refractory vaginal Candida glabrata infections*.
16. Horowitz BJ. *Topical flucytosine therapy for chronic recurrent Candida tropicalis infections*. *J Reprod Med* 1986;31:821-824.