

L'AZANIDAZOLO NELLA TERAPIA DELLA TRICHOMONIASI GENITALE: PRIMI RISULTATI DI UN'INDAGINE IN CAMPO GINECOLOGICO

R. SIMONETTA, D. LONGO

Università degli Studi di Torino
Scuola Autonoma di Ostetricia di Novara,
Direttore Inc.: Prof. R. Simonetta

L'interesse medico e sociale nei confronti della trichomoniasi dipende essenzialmente dall'ampiezza della sua diffusione e dagli effetti patologici che l'infezione è in grado di indurre sull'apparato urogenitale femminile e maschile. Di essi, alcuni trascendono i limiti di benignità e banalità generalmente riconosciuti a questa malattia. Un esempio, in questo senso, è la prostatite cronica (6); si ricordano inoltre, in campo muliebre, l'elevata frequenza (90 %) con cui le erosioni cervicali si associano all'infezione vaginale (6), il ruolo — ammesso da alcuni (6) — predisponente la trasformazione maligna, quello inducente l'atipia cellulare (6) (che rende a volte difficile l'interpretazione colpocitologica), la sterilità reversibile (6), dovuta all'inibizione della motilità degli spermatozoi, etc.

Non stupisce quindi l'attenzione di cui la malattia è oggetto nel campo dell'epidemiologia, della patologia e della clinica, né gli sforzi dedicati alla ricerca di un farmaco, che, alla pronta e definitiva eradicazione, unisca l'assenza di indesiderati effetti secondari.

Una nuova molecola trichomonocida, l'azanidazolo, è stata di recente sintetizzata dai laboratori di ricerca dell'Istituto Chemioterapico Italiano (1). Essa appartiene alla famiglia dei nitroimidazolici, tra i quali spicca, per efficacia e frequenza d'uso, il metronidazolo (2). Alla azione trichomonocida, l'azanidazolo associa un'attività battericida su molti microrganismi Gram-positivi e Gram-negativi e nei confronti degli anaerobi obbligati; nessun'azione invece manifesta sul gonococco, la *Candida albicans* e il bacillo di Döderlein. Il farmaco presenta, inoltre, bassa tossicità acuta — a giudicare dagli alti dosaggi richiesti dalla DL50 — nelle prove su ratto, topo e coniglio; non evidenzia effetti di tossicità cronica, né dimostra interferenze sulla fertilità, alle dosi e per i tempi di somministrazione adottati nella sperimentazione su cane e ratto; libero, infine, appare di azione tera-

SUMMARY

Azanidazol has been administered to 37 patients with vaginitis produced by *Trichomonas vaginalis*: 23 have been treated in a combined way (systemic and topic), 12 in a systemic way and 2 topically.

In 33 (89 %) cases a complete bearing has been achieved, with good tolerance in both patient and partner.

On the basis of its efficacy and tolerance, a positive judgement has been expressed regarding the therapeutic validity of drug, supported by other qualities such as antimicrobial spectrum, failed antabuse effect, etc. Among the different ways of administration, the elective is the systemic followed by the vaginal; while the combined treatment seems to be useless.

togena, alle prove condotte sulla coniglia, dal 6° al 18° giorno di gestazione, con dosi equivalenti a quelle destinate all'impiego in terapia umana, ed anche a dosi giornalieri di 110 mg/Kg.

Quest'ultimo attributo, in particolare, ha attirato la nostra attenzione. Riteniamo infatti di estrema utilità clinica la disponibilità di un farmaco utilizzabile in gravidanza: com'è noto, la trichomoniasi non risparmia la gravida, e, anzi, secondo alcuni, l'infezione vaginale può indurre l'aborto (6), si associa a quote più elevate di endometrite puerperale (4) e verosimilmente comporta la trasmissione del parassita dalla madre al figlio, durante il parto o dopo la nascita. Nell'attesa che ulteriori prove ne autorizzino l'uso in gravidanza, il farmaco è stato da noi provato su una piccola pattuglia di casi ginecologici, sui quali — richiesti dall'Istituto che ne ha operato la sintesi e che gentilmente ha fornito le confezioni utilizzate nelle prove cliniche — riferiremo in questa nota.

MATERIALE E METODI

La casistica analizzata è costituita da 37 pazienti di età compresa tra i 19 e i 46 anni, provenienti dall'ambulatorio di Ginecologia e da quello del Centro Tumori. Nella maggior parte dei casi (29/37, pari al 78 %) erano presenti i sintomi soggettivi ed obiettivi della vulvovaginite acuta, nei rimanenti l'affezione presentava un andamento subacuto.

La diagnosi eziologica, spesso sospettata in base all'anamnesi, all'esame obiettivo e colposcopico, è stata confermata o posta con l'esame microscopico a fresco. Sul contenuto vaginale, come di consueto, è stato inoltre eseguito uno striscio per la colorazione e l'esame secondo Papanicolaou. La selezione casistica si è, però, fondata sulla positività dell'esame microscopico estemporaneo, ed è stata altresì operata in modo da escludere i casi con alterata funzionalità epatica o renale, le gravide, e quelli in corso di trattamento con altri farmaci.

L'azanidazolo, disponibile in capsule da milligrammi 200 e in candele da mg 250, è stato somministrato secondo il seguente schema: 1 capsula a mezzogiorno ed una la sera, a stomaco pieno, per 5 giorni consecutivi, alla

paziente ed al partner; contemporaneamente, la paziente è stata sottoposta a trattamento topico vaginale con una candelella la sera. Il trattamento combinato (sistemico e locale), suddetto, è stato attuato in 23 pazienti; in 12 è stato attuato solo quello sistemico, e in due solo quello locale. In queste ultime, il trattamento sistemico fu rifiutato per l'esistenza di una pregressa non precisata dispepsia; analogo rifiuto è stato opposto da 3 partners maschili, la cui mancata assunzione del farmaco è stata motivata dall'assenza di un'evidente, ancorché minima, sintomatologia.

Dopo circa un mese dalla fine del trattamento, le pazienti sono state riesaminate e il contenuto vaginale ricontrollato a fresco e su strisci colorati con i metodi di May-Grünwald-Giemsa e Papanicolaou. In tutti i casi, si è inoltre proceduto all'esame colturale.

RISULTATI E DISCUSSIONE

In 33 dei 37 casi esaminati si ebbe la guarigione. Ciò fu dimostrato dalla negatività degli accertamenti parassitologici e dalla scomparsa della sintomatologia soggettiva ed oggettiva (bruciore, prurito, leucorrea, dispareunia, irritabilità, disuria, colpite). Dei quattro casi in cui non si ebbe la guarigione, tre appartengono al gruppo a trattamento combinato (sistemico e locale), l'altro al gruppo a semplice trattamento sistemico. Guarirono entrambi i casi trattati con sola terapia locale.

I successi ottenuti, considerati globalmente — indipendentemente cioè dalla variabile modalità di trattamento, precedenti infezioni, ecc. —, sono in ordine con quanto osservato da altri AA. e con alcune fondamentali proprietà batteriologiche e farmacologiche, del preparato. Da una sintesi dell'Istituto Chemioterapico Italiano, che riunisce 1172 casi provenienti da 22 diversi gruppi di ricercatori (2), si ricava una frequenza media di successi pari a 93,9 %, con valori minimi e massimi rispettivamente di 83,3 % (1,9); e 100 % (7,8). Come si vede, i nostri dati (89 %) concordano con i risultati testé riferiti; tutti poi, nel complesso, sono coerenti con le misure relative ai parametri

dose minima inibente (¹) e concentrazione vaginale del farmaco (¹). Da un lato, infatti, la dose minima inibente valutata su vari ceppi, recentemente isolati, di *Trichomonas vaginalis*, è risultata pari a 0,19 µg/ml: valore inferiore a quello registrato col metronidazolo, farmaco di cui sono già stati ricordati l'attività ed il valore terapeutico; dall'altro, la concentrazione che si realizza in vagina, a seguito della somministrazione per via generale del farmaco, è risultata relativamente elevata e superiore a quella ematica ed urinaria.

In tema di proprietà, conviene ancora ricordare come il preparato si assorba rapidamente per via gastroenterica e come altrettanto rapidamente sia eliminato con le urine (¹): qualità quest'ultima che, insieme ai risultati già citati sulla tossicità acuta e cronica, presuntivamente contribuisce ad una buona tolleranza. E infatti, nessun fenomeno collaterale indesiderato è stato rilevato durante il corso o immediatamente dopo la terapia, con qualunque modalità essa sia stata attuata: non fenomeni di intolleranza generale o locale sono stati spontaneamente lamentati dalle pazienti e dai relativi partner, né ammessi su esplicita richiesta.

La tolleranza dell'azanidazolo si estende anche all'alcool (¹), nei confronti del quale alcuni trichomicidi sono in grado di scatenare il cosiddetto « effetto antabuse ». Com'è noto, questo dipende dall'inibizione dell'enzima aldeiddeidrogenasi, da cui l'interruzione, a livello di acetaldeide, della catena metabolica che normalmente conduce ad anidride carbonica ed acqua. Per ulteriormente confermare la mancata induzione del fenomeno, nessuna restrizione, circa l'uso di alcoolici, è stata consigliata ai nostri pazienti; e per quanto, nelle abitudini alimentari di metà circa di essi, figurasse un abituale consumo medio-normale di bevande alcoliche, mai si ebbe il ricordato effetto antabuse.

Due osservazioni meritano ancora di essere riportate per il loro significato clinico e la loro frequenza. Una riguarda la precocità dell'effetto terapeutico su prurito e bruciore vulvo-vaginale, sui quali i benefici osservati sono stati tanto più rapidi quanto più intensa l'entità dei lamentati disturbi. Il fenomeno si è manifestato in tutte le classi, compresa quella in cui il farmaco è stato somministrato solo per via generale: donde la conferma di un rapido passaggio e di una efficace concentrazione nell'ambiente vaginale. L'altra riguarda l'incidenza con cui, dopo trattamento, si è passati dalla classe citologica II alla I di Papanicolaou. Il fenomeno, osservato in 22 dei 25 casi previamente diagnosticati alla classe II, non merita particolari commenti, dopo quanto è stato ricordato sull'azione inducente le atipie cellulari svolta dal *Trichomonas vaginalis*.

Qualche commento meritano, invece, i casi di insuccesso. Come si è visto, essi sono più frequenti tra i soggetti sottoposti a terapia combinata (3/23). Va però notato che uno di essi riguarda un caso di trichomoniasi vaginale, 4 mesi prima diagnosticato e trattato con metronidazolo. Tenuto conto di ciò, l'insuccesso potrebbe ascrivere ad una possibile generica resistenza agli imidazolici. Si tratta, tuttavia, di un'ipotesi da formulare con cautela, e non di un esempio da assumere come prova di una supposta inviolabile regola di resistenza crociata: in questo senso essa sarebbe subito smentita da altri due casi — in precedenza trattati senza successo con metronidazolo — che guarirono con azanidazolo. Nel caso in questione è, d'altra parte, improbabile attribuire la responsabilità della mancata guarigione ad una reinfezione esogena, diretta o indiretta. In considerazione del precedente fallimento terapeutico, durante l'attuale, la paziente osservò con scrupolo gli accorgimenti igienici suggeriti, ed il partner si sotto-

pose con diligenza alla concomitante terapia.

La responsabilità del partner — a causa del rifiuto del trattamento azanidazolico — si potrebbe invece più fondatamente invocare a spiegazione di un altro dei 4 insuccessi. Anche qui, per evitare non legittime generalizzazioni, si fa presente che altri due casi guarirono, malgrado i partner non si fossero sottoposti a terapia trichomonica.

A proposito della responsabilità del partner, è necessaria qualche precisazione. Com'è noto, la trichomoniasi prevalentemente si trasmette — anzi, forse, è la malattia più frequentemente trasmessa⁽⁵⁾ — per via sessuale. Si capiscono quindi l'importanza e il ruolo che al partner si attribuiscono nella diffusione e nella reinfestazione diretta, e l'opportunità del relativo consensuale trattamento; e si capisce, altresì, la tendenza ad attribuire alla mancata contemporanea terapia dello stesso la responsabilità degli insuccessi. D'altra parte, successi con più elevata frequenza si ottengono quando il trattamento coinvolge entrambi i componenti la coppia. Ciò però, a nostro avviso, non autorizza a pensare che il partner, nella fattispecie maschile, debba sempre ed obbligatoriamente essere infetto, e, se infetto, debba sempre rispondere con successo al contemporaneo trattamento trichomonica. In linea con l'espresso postulato, non si può quindi escludere con sicurezza la responsabilità della controparte maschile, nel primo già discusso caso di insuccesso, né con sicurezza incriminarla nel secondo caso.

Un quesito d'ordine pratico, al quale i casi di insuccesso dovrebbero poter dare risposta, riguarda la scelta del tipo di trattamento. Sfortunatamente, l'esiguità casistica non consente, in questo senso, illazioni attendibili. In particolare, si rimane in dubbio circa l'utilità della terapia locale. Che essa, isolatamente, possa tornare utile lo dimostrano i casi così

trattati. Però, anche se in entrambi si ebbe la guarigione, non è lecito pensare che la percentuale dei successi, per questa via, possa eguagliare e tanto meno superare quella sistemica. È noto, infatti, che il parassita si localizza facilmente in sedi non raggiungibili o difficilmente raggiungibili col trattamento topico (uretra, ghiandole parauretrali, canale cervicale)⁽³⁾, e come da queste possano prendere l'avvio ricorrenti episodi di reinfestazione endogena. La facilità, peraltro, con cui tale evento sembra prodursi rende ancora più difficile la spiegazione dell'esito favorevole della terapia locale nei suddetti due casi: ciò, a meno di non invocare l'ipotesi — in verità alquanto ardita — di una localizzazione a sede esclusivamente vaginale.

Rimane ancora il problema se il trattamento locale possa migliorare gli effetti di quello sistemico. Ciò, pur con le riserve che dipendono dalla lamentata pochezza casistica, sembra negato dagli insuccessi, non superiori, nei casi a trattamento semplicemente sistemico (1/12), a quelli registrati nei casi a trattamento combinato (3/23 o 2/23, a seconda che si includa o no il caso in cui il partner non eseguì la terapia).

CONCLUSIONI

L'efficacia — giudicata dalla frequenza dei successi — e la manifesta tolleranza sono gli elementi su cui principalmente si fonda il giudizio affermativo formulabile intorno alla validità terapeutica del farmaco. Ad esso, ulteriore legittimità conferiscono le seguenti qualità supplementari: rapidità di azione, spettro di attività, influenza sull'atipia cellulare, mancata interferenza sulla fertilità, assenza di effetto antabuse, ecc. A queste, si aggiunge l'assenza di una evidente azione teratogena, il cui valore psicologico e clinico appare evidente, ove si pensi alla possibile involontaria somministrazione

del farmaco negli stadi iniziali della gravidanza.

Due sembrano le modalità con cui debba realizzarsi il trattamento terapeutico: la via sistemica e quella locale: alternativa minore, quest'ultima, da praticare solo quando la via generale risulti impedita. Non concreti vantaggi sembra presentare il trattamento combinato.

Su questo, aspetto, tuttavia, come sul possibile abbreviamento della terapia sistemica, il prolungamento del periodo di osservazione ai fini di un giudizio di guarigione definitiva, la ripetizione del trattamento nei casi di non guarigione o di recidiva, l'eventuale congiunta analisi parassitologica della controparte maschile, e su altri aspetti correlati all'uso clinico del farmaco, contiamo di riferire successivamente, con una casistica più ampia e più analiticamente differenziata.

RIASSUNTO

Trentasette pazienti ginecologiche, affette da trichomoniasi vaginale, furono trattate con azanidazolo: 23 per via combinata (sistemica e locale), 12 per via sistemica e 2 per via topica.

In 33 (89 %) si ebbe la guarigione, in tutte, e nei relativi partners, il trattamento fu ben tollerato. Sulla base dell'efficacia e della tolleranza, un giudizio affermativo si espresse circa la validità terapeutica del farmaco, giudizio ulteriormente ribadito da altre qualità supplementari: spettro antimicrobico, mancato effetto antabuse, ecc. Circa le modalità di somministrazione, fu indicata come elettiva la via sistemica, e, solo come alternativa minore, quella vaginale; scarso credito fu attribuito all'utilità della terapia combinata.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Comunicazione Istituto Chemioterapico Italiano.
- 2) Garrod, Lambert, O'Grady: *Antibiotic and Chemotherapy*, Churchill Livingstone Ed., Fourth Edition, pag. 468-470.
- 3) Grys E.: cit. da Rein e Chapel.
- 4) Jerovec O., Petri M.: *Advan. Parasitol.*, 6, 117, 1968.
- 5) Rein M. F., Chapel T. A.: *Clin. Obst. Gyn.*, 18, 73, 1975.
- 6) Siboulet A.: *Concours Medical*, 24-IV-93, 17, 1971.
- 7) Catizone F., Mazza D., Pirillo P.: *Clin. Exp. Obst. Gyn.*, Vol. V, Suppl. 1978.
- 8) Facchini V.: *Clin. Exp. Obst. Gyn.*, Vol. V, Suppl. 1978.
- 9) Bacchi-Modena A.: *Clin. Exp. Obst. Gyn.*, Vol. V, Suppl. 1978.