

aumento negli ultimi anni, a dispetto di una conoscenza sempre maggiore dell'etiologia di questo problema. L'ipotesi più accreditata è quella che viene definita *intrauterine inflammatory response syndrome*. In questa condizione, si realizza l'attivazione del travaglio in seguito alla sintesi di prostaglandine a livello del miometrio e della matrice delle membrane. I dati suggeriscono come, a volte, alla base di questo meccanismo possa esserci un'infezione delle membrane o del liquido amniotico. Per risalita dei germi (3), le vaginosi batteriche (BV) possono determinare una colonizzazione della decidua, del chorion ed anche del liquido amniotico.

I batteri possono, direttamente o indirettamente, determinare la produzione di citochine infiammatorie, l'attivazione della sintesi di prostaglandine, stimolando la conversione dell'acido arachidonico presente nel liquido amniotico tramite la produzione di fosfolipasi A2 (22). Le diverse specie batteriche responsabili delle BV, infatti, hanno un'attività fosfolipasica molto più intensa del *Lactobacillus* che ne è privo e che rappresenta la flora normale. Inoltre, le endotossine batteriche incrementerebbero ulteriormente la produzione di PGE₂, attraverso un'azione IL-1 mediata (20). Secondo alcuni Autori, anche il feto parteciperebbe alla produzione di citochine parto-inducenti, in risposta ad un ambiente divenuto ostile in seguito all'amniotite (21). In ogni caso è con la realizzazione della cascata infiammatoria che si avrebbe l'innescò della depolimerizzazione del connettivo cervicale e delle contrazioni uterine (2-4).

Le BV sono spesso caratterizzate dalla presenza di perdite vaginali in assenza di altri sintomi o segni di infiammazione vaginale (5) e sono presenti in circa il 10-

30% delle pazienti gravide (6). Le BV in gravidanza sembrano risolversi spontaneamente quasi nel 50% dei casi (11).

Studi randomizzati, eseguiti su popolazioni ad alto rischio hanno evidenziato come il trattamento delle BV durante la gravidanza possa ridurre il rischio di parto pretermine (12-14), ma studi condotti su donne a basso rischio hanno mostrato esiti contrastanti (15, 16).

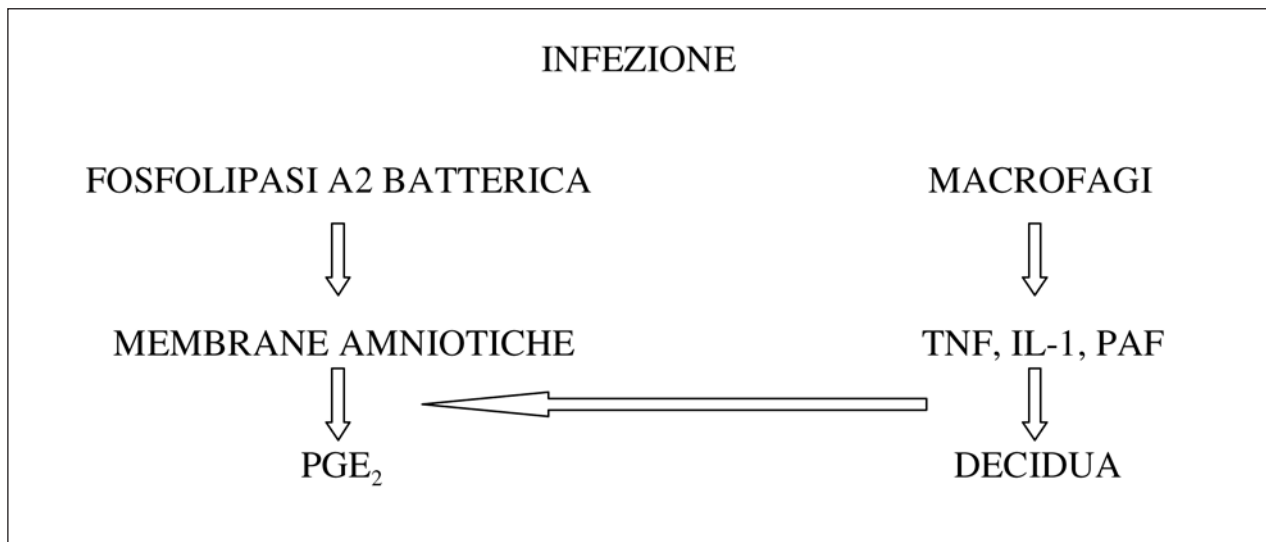
L'utilizzo di clindamicina in crema vaginale al 2% o in ovuli vaginali da 100 mg per 3 giorni è risultato essere un trattamento standard, efficace e con pochi effetti collaterali, per le BV (7-10).

Lo scopo di questo studio è quello di confrontare l'efficacia dell'uso della clindamicina e del perossido d'idrogeno per eradicare le BV in gravidanza e diminuire l'incidenza di parti pretermine nelle popolazioni a basso rischio.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto presso la Casa di Cura Lucina ed ha coinvolto 150 pazienti gravide asintomatiche per infezioni vaginali, che hanno avuto l'ultima mestruazione tra il 3 giugno 2005 ed il 30 novembre 2005. Prima del reclutamento è stata fatta un'anamnesi accurata ed è stata eseguita un'ecografia per una corretta datazione dell'epoca di gestazione. Sono state escluse dallo studio le pazienti sottoposte a terapia antibiotica, sistemica o locale, meno di 2 settimane prima del reclutamento, le gravidanze gemellari o pluri-me, le pazienti con cerchiaggio, diabetiche, con anamnesi positiva per parto pretermine o pregressa PROM,

TABELLA 1



con tampone positivo per infezioni sessualmente trasmesse.

Le pazienti reclutate sono state sottoposte a tampone vaginale tra la 13^a e la 16^a settimana di gestazione. In caso di positività al tampone per BV, le pazienti sono state assegnate in modo randomizzato, secondo un rapporto 1:1, ad un protocollo di terapia con clindamicina ovuli vaginali da 100 mg al giorno per 3 giorni o perossido d'idrogeno in crema vaginale allo 0,50% con un'applicazione al giorno per 5 giorni. Un secondo tampone è stato eseguito circa 20 giorni dopo l'esecuzione della terapia. Al persistere della positività, mantenendo la randomizzazione precedente, il trattamento è stato ripetuto con la stessa posologia giornaliera, ma allungandone la durata a 7 giorni per la clindamicina ed a 10 per il perossido d'idrogeno. Un terzo tampone è stato eseguito dopo circa 20 giorni dalla sospensione della terapia.

La terapia è stata considerata efficace quando ha portato alla negativizzazione del tampone vaginale.

Per tutte le partecipanti allo studio sono stati valutati gli effetti indesiderati.

Non è stato registrato alcun *dropout*.

Risultati

Un totale di 150 pazienti sono state reclutate e sottoposte a tampone vaginale.

Di queste, 60 sono risultate positive e sono state randomizzate per ricevere il trattamento terapeutico (Tab. 2). La Tabella 3 mostra le caratteristiche di queste pazienti.

Dopo il trattamento con clindamicina ovuli vaginali da 100 mg per 3 giorni, il 33% delle pazienti ha mostrato una persistenza della flora batterica vaginale anomala.

Lo stesso è accaduto nel 30% delle pazienti dopo il trattamento con perossido d'idrogeno crema vaginale allo 0,50% per 5 giorni. Tutte le pazienti sono risultate negative al tampone di controllo seguente il secondo ciclo di terapia, eseguito con lo stesso dosaggio, ma per 7 giorni con la clindamicina e 10 giorni con il perossido d'idrogeno.

Non si sono verificati parti pretermine né si sono evidenziate differenze fra i tre gruppi per quanto riguarda epoca, modalità del parto od outcome neonatale. Si sono verificati 7 casi di rottura prematura del-

TABELLA 2 - Profilo dello studio.

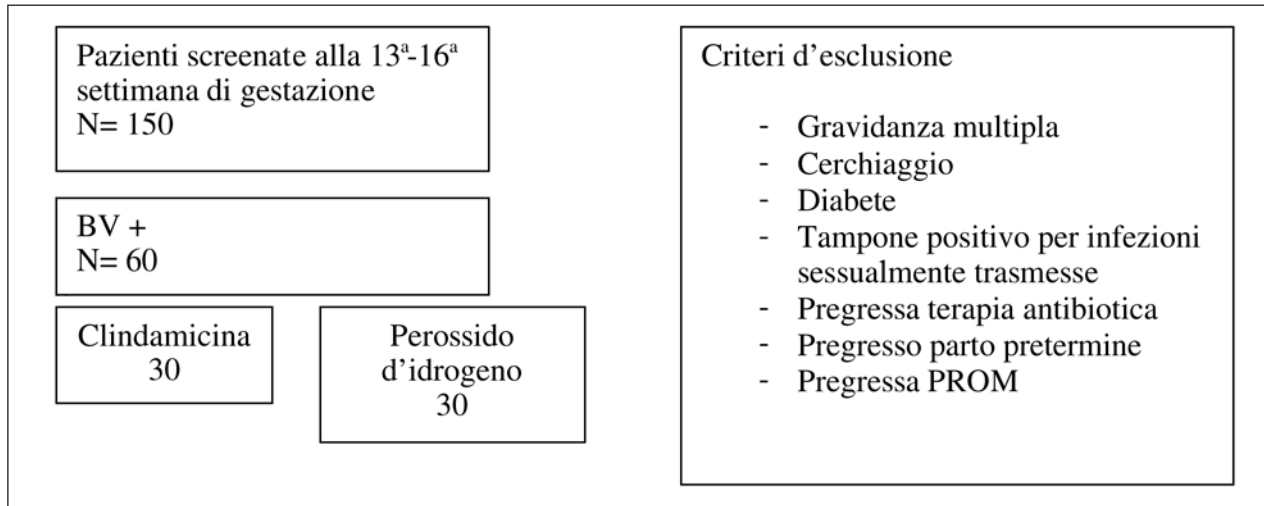


TABELLA 3

	Clindamicina N=30	Perossido d'idrogeno N=30	Tampone negativo N=90
Età	32,9	32,6	34
Peso (kg)	60,8	58,3	61,3
Altezza (cm)	164,8	165,3	166
Parità	0,9	1	0,6
Età gestazionale (sett)	15,8	15,4	15,7

TABELLA 4

	Clindamicina	Perossido d'idrogeno	Tampone negativo
PROM	2 (6,7%)	2 (6,7%)	3 (3,3%)
Epoca del parto (sett)	38,4	38,1	38,7
Peso alla nascita (gr)	3158	3108	3220

TABELLA 5

Effetto collaterale	Clindamicina	Perossido d'idrogeno
Brucciore vaginale	3 (10%)	1 (3,3%)
Idrorrea	1 (3,3%)	3 (10%)
Disuria	1 (3,3%)	0
Prurito vulvovaginale	2 (6,7%)	0

le membrane a termine di gravidanza, senza differenze statisticamente significative di distribuzione nei diversi gruppi.

Discussione

Nel nostro studio abbiamo osservato un gruppo di donne in gravidanza omogeneo per razza, età, altezza, peso, con anamnesi negativa per parto pretermine per valutare se lo screening ed il trattamento delle BV durante le prime fasi della gestazione possano essere utili nella prevenzione del parto pretermine. Tutte le gravidanze erano singole e tutte le pazienti coinvolte nello studio erano a basso rischio.

Lo studio ha rilevato come l'efficacia della terapia con clindamicina in ovuli vaginali o con perossido d'idrogeno in crema vaginale sia sovrapponibile. Nel gruppo trattato con perossido d'idrogeno vi è stata una minore incidenza di effetti collaterali.

Così come in altri studi, non si sono riscontrate differenze significative nei gruppi trattati terapeutica-mente (tampone positivo) e nel gruppo non trattato

(tampone negativo) per quanto riguarda l'incidenza di PROM e parto pretermine.

Questi numeri sono in contrasto con quanto emerso dai risultati statunitensi di "The vaginal infection and prematurity study group" (1995). Questo studio valutava 10.397 gestanti, arruolate fra la 23^a e la 26^a settimana di gestazione. La presenza di BV in quest'epoca è risultata significativamente correlata con il parto pretermine, soprattutto nelle pazienti ad alto rischio per tale patologia.

Una differenza importante fra questi studi è l'epoca in cui la BV viene diagnosticata. Alcuni Autori hanno evidenziato come le BV siano più facilmente diagnosticabili nelle prime fasi della gravidanza, dato che comunque tendono alla regressione spontanea in circa il 50% dei casi. Tali osservazioni indicano come nelle fasi più avanzate si realizzi un ambiente sfavorevole alle infezioni batteriche per il fisiologico aumento dei lattobacilli e del perossido d'idrogeno da loro prodotto.

La remissione spontanea delle BV non mette al riparo però dal danno causato dall'ascesa dell'infezione che si verifica proprio nei primi mesi di gravidanza. È questo il motivo per cui si rende estremamente utile una diagnosi precoce ed un trattamento tempestivo delle BV.

In conclusione, lo screening deve essere applicato entro la 16^a settimana di amenorrea, poiché dopo quest'epoca qualsiasi terapia diventa inutile dal momento che l'eventuale danno da BV si è già realizzato.

Il perossido d'idrogeno si propone come una terapia di efficacia farmacologica pari alla clindamicina, sostanzialmente priva di effetti collaterali, ad un costo inferiore rispetto agli altri presidi utilizzati.

Bibliografia

- HACK M, FANAROFF AA: *Outcomes of extremely premature infants: a perinatal dilemma*. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 1649-50.
- MUELLER-HEUEBACK E, RUBINSTEIN DN, SCHWARZ SS: *Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations*. Obs. Gyn. 1990; 75: 622-6.
- ROMERO R, MAZOR J: *Infection and preterm labor*. Clin. Obs. Gyn. 1988; 31: 553-84.
- HILLIER SL, NUGENT RP, ESCHENBACH DA, KROHN MA, GIBBS RS, MARTIN DH, et al.: *Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant*. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. N. Engl. J. Med. 1995;333: 1737-42.
- ESCHENBACH DA, HILLIER SL, CRITCHLOW C, STEVENS C, DEROUEN T, HOLMES KK: *Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis*. Am J Obs Gyn 1988; 158: 819-28.
- MEAD PB: *Epidemiology of bacterial vaginosis*. Am J Obs Gyn 1993; 169: 446-9.
- AHMED-JUSUF IH, SHAHMANESH M, ARYA OP: *The*

- treatment of bacterial vaginosis with a 3 day course of 2% clindamycin cream: results of a multicentre, double-blind, placebo controlled trial. BV Investigators Group. Genitour Med 1995; 71: 254-6.*
8. DHAR J, ARYA OP, TIMMINS DJ, MOSS S, MUKEMBO S, et al.: *Treatment of bacterial vaginosis with a 3 day course of 2% clindamycin vaginal cream: a pilot study. Genitour Med 1994; 70: 121-3.*
 9. PAAVONEN J, MANGIONI C, MARTIN MA, WAJSZCZUK CP: *Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. Obs Gyn 2000; 96: 256-60.*
 10. KEKKI M, KURKI T, et al.: *Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripartal infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. Obs Gyn 2001; 97: 643-48.*
 11. HAY PE, MORGAN D, ISON C, BHIDE SA, et al.: *A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy. Br J Obs Gyn 1994; 101: 1048-53.*
 12. MORALES WJ, SCORR 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 Obs Gyn 1994; 171: 345-9.*
 13. MCGREGOR JA, FRENCH JI, PARKER R, et al.: *Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. Am J Obs Gyn 1995; 173: 157-67.*
 14. 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.*
 15. McDONALD HM, O'LOUGHLIN JA, VIGNESWARAN R, et al.: *Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora: a randomized, placebo controlled trial. Br J Obs Gyn 1997; 104: 1732-6.*
 16. CAREY JC, KLEBANOFF MA, HAUTH JC, et al.: *Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. N Engl J Med 2000; 342: 534-40.*
 17. GOMEZ R, ROMERO R, GREZZI F, YOON BH, MAZOR M, BERRY SM: *The fetal inflammatory response syndrome. Am J Obs Gyn 1998; 79: 163-7.*
 18. ROMERO R, MAZOR J, et al.: *The preterm labor syndrome. N Y Acad Sci 1994; 734: 414-29.*
 19. RUSH RW, KEIRSE MJNC, HOWAT P, et al.: *Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. B M J 1976; 2: 965-8.*
 20. SWEET RL, GIBBS SR: *Infectious disease of the female genital tract. Third Edition. Williams & Wilkins, 1995.*
 21. ROMERO R, GOMEZ R, GREZZI F, et al.: *A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. Am J Obs Gyn 1998: 179-86.*
 22. GUASCHINO S, DE SETA F, DE SANTO D, PICCOLI M: *Il parto pretermine: il ruolo delle infezioni. APOG Il parto pretermine. 2001: 5; 19-31.*
-