

RIDUZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE DEL PARTO PRETERMINE

Brunella Guerra, Giuliana Simonazzi, Alessandra Banfi, Chiara Puccetti,
Nicola Rizzo

Dipartimento di Scienze Ginecologiche Ostetriche e Pediatriche UO di Medicina dell'Età Prenatale
Università degli Studi di Bologna

Indirizzo per corrispondenza: Dott.ssa Brunella Guerra

UO Medicina dell'Età Prenatale - UCI di Ostetricia e Ginecologia - Università di Bologna

Via Massarenti 13, 40138, Bologna

tel: +39 051 6364381; fax: +39 051 6364393; e-mail :brunella.guerra@unibo.it

ABSTRACT

Preterm delivery and its short-term and long-term sequelae constitute a serious problem in terms of mortality, disability, and cost to society. The incidence is associated with various epidemiological and clinical risk factors, but the research efforts to address this problem have not resulted in improvements in prediction and prevention of preterm delivery. Although the cause of spontaneous preterm birth is multifactorial, infection has been implicated in up to 40 percent of cases. Among genital infections, there is an association with preterm delivery in case of asymptomatic bacteriuria (ASB) and bacterial vaginosis (BV).

The results of studies of antibiotic therapy in women with BV have been conflicting, whereas the screening and proper treatment of ASB can reduce the risk of premature delivery and low birth weight. About the use of broad spectrum antibiotics in patients with spontaneous preterm labor, erythromycin is associated with a range of health benefits for the neonate, and thus a probable reduction in childhood disability, in women with PROM, whereas antibiotics should not be routinely prescribed for women in preterm labour without evidence of clinical infection.

Key words: *preterm delivery; Premature rupture of the membranes; Infections; Antibiotics*

RIASSUNTO

Il parto prematuro, con le sue sequele a breve e lungo termine, rappresenta un grave problema in rapporto alla mortalità, morbilità e ai costi sociali ad esso collegati. La sua incidenza è associata a numerosi fattori di rischio epidemiologici e clinici, ma nonostante gli interventi preventivi/ terapeutici attuati, i risultati in termini di miglioramento nella prevenzione e nella predizione del parto prematuro sono stati deludenti. Premesso che l'etiologia del parto prematuro è multifattoriale, un processo infettivo appare implicato in più del 40% dei casi. Tra le infezioni genitali l'associazione col parto prematuro è emersa per la Vaginosi batterica (VB) e la batteriuria asintomatica. Mentre gli studi sull'impiego di antibiotici in donne gravide con VB hanno fornito risultati contrastanti, c'è accordo generale che lo screening ed il trattamento precoce della batteriuria asintomatica riducano significativamente i casi di parto pretermine e basso peso alla nascita. Relativamente all'impiego di antibiotici in condizioni di parto imminente, mentre in gravide con rottura prematura delle membrane la prescrizione di eritromicina appare sicura e in grado di ridurre gli esiti neonatali sfavorevoli, nelle donne con minaccia di parto prematuro a membrane integre nessun antibiotico sembra in grado di prolungare la durata della gravidanza o migliorare l'outcome neonatale.

Parole chiave: *parto prematuro; Rottura prematura della membrane; Infezioni; Antibiotici*

INTRODUZIONE

Il parto prematuro, con le sue sequele a breve e a lungo termine, rappresenta ancora oggi un grave problema in rapporto alla mortalità, alla morbilità ed ai costi sociali ad esso collegati. La sua incidenza, in aumento negli ultimi anni, è associata a numerosi fattori di rischio epidemiologici e clinici (Tabella I). Nonostante molta parte della ricerca scientifica nello scorso decennio si sia concentrata sull'identificazione e lo studio di questi fattori di rischio, i risultati in termini di miglioramento nella prevenzione e nella predizione del parto prematuro sono stati piuttosto deludenti. Le

ragioni di questo insuccesso vanno ricercate nel basso valore predittivo positivo di molti dei fattori di rischio identificati e nel fatto che tra alcuni di questi fattori predisponenti esiste una complessa interazione. Inoltre, occorre ricordare che una quota rilevante di parti prematuri insorgono in assenza di fattori di rischio, mentre su alcune delle condizioni materne e fetali implicate con il parto prematuro le nostre conoscenze ancora lacunose.

Numerosi sono gli interventi preventivi e terapeutici che sono stati messi in atto al fine di ridurre le perdite fetali e le sequele a lungo termine del parto prematuro, con risultati nel complesso poco soddisfacenti. Tra questi vi sono gli interventi tesi a modificare i fatto-

ri di rischio comportamentali e socioeconomici, attraverso campagne di sensibilizzazione, consiglio preconcezionale, supporto sociale; gli interventi di screening mediante il monitoraggio intensivo dell'attività contrattile uterina, sia ambulatoriale che a domicilio; la somministrazione profilattica di farmaci (antibiotici, progesterone) in gravide selezionate. Infine, gli interventi terapeutici, come il cerchiaggio cervicale, in presenza di specifici fattori di rischio; e gli interventi farmacologici in condizioni già critiche, quali un travaglio di parto prematuro in atto, la rottura prematura delle membrane, ecc.

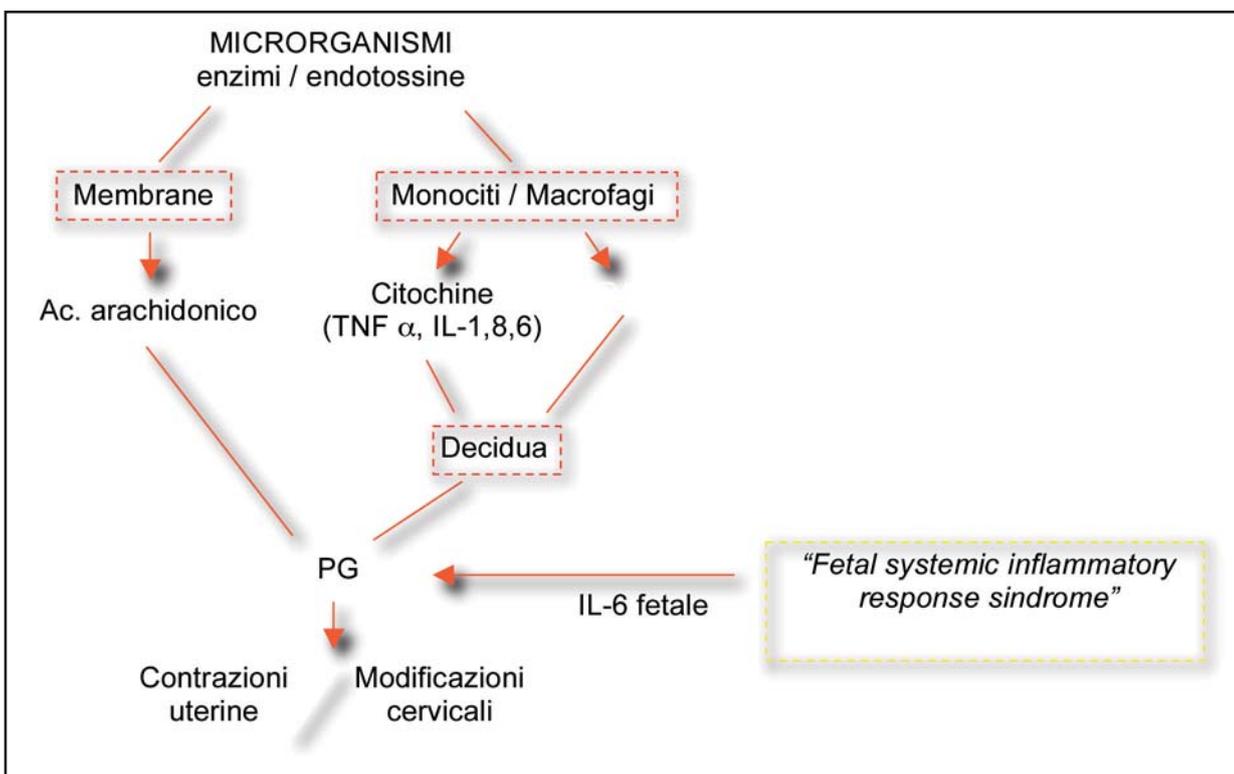
EZIOPATOGENESI DEL PARTO PREMATURO

Se l'eziologia del parto prematuro è sicuramente multifattoriale, in più del 40% dei casi è implicato un processo infettivo. Esistono forti evidenze che un'anomala colonizzazione microbica del tratto genitale, nelle fasi precoci della gravidanza, si associa ad un'aumentata incidenza di parto prematuro, ma anche processi infettivi sistemici come pielonefriti, polmoniti, gengiviti, periodontiti, sono in grado di innescare un travaglio di parto pretermine. In caso di infezione ascendente, a livello dell'ambiente vaginale si assiste alla rapida replicazione dei microrganismi patogeni o potenzialmente tali, associata alla liberazione di prodotti del metabolismo batterico, endotossine ed enzimi in grado di ridurre le difese dell'ospite, facilitare la risalita dell'infezione e indurre una risposta citochinica locale. Il modello fisiopatologico dell'infezione intrauterina è rappresentato nella Figura 1. Il processo infettivo determina un pattern biochimico-umorale che mima quello alla base del travaglio di parto a termine; il feto stesso partecipa alla risposta infiammatoria con l'attivazione di meccanismi responsabili della produzione di

citochine ad azione parto-inducente finalizzati al suo allontanamento da un ambiente ostile, configurando quella che viene definita "fetal systemic inflammatory response syndrome" (1).

Tra le diverse cause di infezioni genitali ascendenti che sono state studiate in rapporto al parto prematuro, una forte evidenza di associazione è emersa solo per l'infezione da *Ureaplasma Urealyticum*, la vaginosi batterica e la batteriuria asintomatica, anche se un incremento del rischio relativo ≥ 2 è stato segnalato solo per queste due ultime condizioni. La vaginosi batterica è una sindrome polimicrobica, caratterizzata dalla abnorme proliferazione di anaerobi o facoltativi di norma presenti in vagina a basse concentrazioni, dalla marcata riduzione o completa assenza di lattobacilli H2O2, dalla elevata concentrazione di fattori di virulenza batterica (sialidasi, protidasi, mucinasi) e dall'accresciuto potenziale infettivo per altri patogeni. Questa condizione risulta correlata in maniera significativa anche con altri outcomes ostetrici sfavorevoli, quali aborto tardivo (RR 3-5.5), corioamnionite (RR 3), rottura prematura delle membrane (RR 5-7), endometrite dopo taglio cesareo (RR 5). Dai risultati di una recente metanalisi (2), che ha considerato 18 studi, per un totale di 20.232 pazienti, la vaginosi batterica sembra comportare un incremento significativo del rischio di parto prima della 37a settimana di 2.19 (95% CI 1.54 - 3.12), soprattutto se diagnosticata in fasi precoci della gravidanza [< 16 settimane fi OR 7.55; 95% CI (1.80 - 31.65); < 20 settimane fi OR 4.2; 95% CI (2.11 - 8.39)]. Nello stesso lavoro viene anche riportato un incremento del rischio di aborto, con un odds ratio di 9.91; 95% CI (1.99 - 49.34). La nostra personale esperienza conferma questi dati (3); 242 pazienti con gravidanza singola, entro la 10a settimana, e precedente parto prematuro sono state valutate per la presenza di vaginosi batterica, tramite striscio vaginale, nel primo (9 +6 setti-

Figura 1. Modello patogenetico dell'infezione intrauterina



mane) e nel secondo trimestre (24-26 settimane). In base allo score di Nugent le gravide con test positivo sono state classificate in due classi di rischio: quelle con flora anormale (score 4) e donne con vaginosi batterica franca (score 7). Il rischio di parto prematuro è apparso significativamente aumentato sia in donne con flora anormale o intermedia (OR 3.25; 95% CI 1.75-6.04) che in donne con vaginosi batterica franca (OR 2.44; 95% CI 1.24-4.79) nel primo trimestre. Ad un'epoca più avanzata della gravidanza, un incremento significativo del rischio di parto prematuro è stato osservato nelle pazienti con precedente parto prematuro e test positivo per flora vaginale anormale (OR 2.29; 95% CI 1.23-4.27), ma non in quelle con vaginosi batterica franca.

LA TERAPIA FARMACOLOGICA NELLA PREVENZIONE DEL PARTO PRETERMINE

Gli studi sull'impiego della terapia antibiotica nelle pazienti con vaginosi batterica franca, al fine di prevenire il parto prematuro, hanno fornito risultati contrastanti, in quanto sono stati utilizzati differenti metodi diagnostici e schemi di trattamento, in gravide sia a basso che ad alto rischio. Gli schemi terapeutici proposti in letteratura sono riportati nella Tabella II. In generale, se prima del 2000 venivano consigliati lo screening della vaginosi batterica nelle gravide a rischio per pregresso parto pretermine ed il trattamento alle pazienti risultate positive allo screening o, comunque, sintomatiche, dai dati più recenti è emersa l'inutilità dello screening univer-

sale (gravide asintomatiche, a basso rischio), mentre non sono disponibili sufficienti evidenze a favore o contro lo "screening" selettivo (gravide ad alto rischio) (4-5). Da queste osservazioni deriva la necessità di selezionare sottogruppi di pazienti con un'alterazione della flora vaginale per le quali il rischio di parto prematuro sia realmente consistente. In questo senso, il riscontro nel fluido vaginale di un pH elevato e la valutazione dell'attività enzimatica microbica (sialidasi e/o prolidasi), nel secondo trimestre di gravidanza, si sono dimostrati più efficaci della vaginosi batterica nell'identificare le pazienti a rischio di partorire prima della 35a settimana bambini di basso/molto basso peso (6).

Le infezioni urinarie complicano il 17-20% delle gravidanze e si associano a diverse complicanze ostetriche quali parto prematuro, nati di basso peso, febbre puerperale, sepsi neonatale. Le anomalie del tratto urinario, il diabete, le infezioni urinarie ricorrenti prima della gravidanza, la pluriparità sono tra i principali fattori di rischio delle infezioni urinarie in gravidanza.

A partire dalla 6a settimana le modificazioni ormonali e anatomiche proprie del periodo gravidico predispongono alla dilatazione ureterale, alla riduzione del tono vescicale, alla stasi urinaria, al reflusso vescico-ureterale e di conseguenza a cistiti, pielonefriti e batteriuria asintomatica.

La batteriuria asintomatica evolve nel 20-40% dei casi in pielonefrite, la cui incidenza in assenza di questo fattore predisponente è inferiore all'1%. Una sola urinocoltura a 2-16 settimane di gestazione è in grado di identificare l'80% delle batteriurie asintomatiche.

Tabella II. Trattamento della vaginosi batterica e prevenzione del parto pretermine

TOPICO		Farmaco	Posologia	Timing arruolamento	Tipologia	n.	Efficacia
McGregor	1994	Clindamicina crema	2% 5g x7gg	16-27	non selezionate	271	no
Joesoef	1995		2% 5g x7gg	14-26	non selezionate	745	no
Rosenstein	2000		2% 5g x7gg	20-24	non selezionate	237	no
Kurkinen	2000		2% 5g x7gg	12 sett	basso rischio	101	no
Kekki	2001		2% 5g x7gg	10-17	basso rischio	375	no
Guaschino	2003		2% 5g x7gg	14-25	asintomatiche	112	no
Lamont	2003		2% 5g x3gg	13-20	asintomatiche	409	si
ORALE		Farmaco	Posologia	Timing arruolamento	Tipologia	n.	Efficacia
Morales	1994	Metronidazolo	250x3/die x7gg	13-20	a rischio	80	si
Haut	1995	Metronidazolo + Eritromicina	250x3/die x7gg	22-24	a rischio	624	si
McGregor	1995		300x2/die x7gg	22-23	a rischio	1260	si
McDonald	1997	Clindamicina	400x2/die x2gg	22-24			
Carey	2000	Metronidazolo			[asintomatiche + a rischio	879	no
Ugwumadu	2003	Metronidazolo				46	si
		Clindamicina	2gr+2gr (>48h)	16-23	[asintomatiche + a rischio	1953	no
			2gr+2gr (>48h)	24-29		213	no
			300x2/die x5gg	12-22		494	si

che. C'è accordo generale che lo screening ed il trattamento della batteriuria asintomatica riducano in maniera significativa di circa il 50-80% i casi di pielonefrite e di almeno il 50% i casi di parto pretermine e basso peso alla nascita (7).

Poiché numerose evidenze suggeriscono che le infezioni giocano un ruolo non solo nella patogenesi del parto prematuro, ma anche nell'eziologia di alcune severe complicazioni neonatali quali la leucomalacia periventricolare, la displasia broncopolmonare e la paralisi cerebrale, numerosi studi sono stati condotti al fine di valutare l'efficacia della terapia antibiotica nella prevenzione del parto pretermine. Nel famoso trial ORACLE I (8), la prescrizione di eritromicina (250 mg 4/die, per os, fino al parto) nella pazienti con rottura pretermine delle membrane è risultata sicura ed in grado di ridurre la percentuale di esiti neonatali sfavorevoli; al contrario, l'associazione di amoxicillina-acido clavulanico è stata messa in relazione con un significativo aumento di enterocolite necrotizzante. Più di recente una review della Cochrane in cui sono stati considerati 13 trials (6000 pazienti) sull'uso degli antibiotici sempre in caso di rottura pretermine delle membrane, l'antibiotico-terapia è risultata associata ad una riduzione significativa del rischio relativo di parto entro 48 ore/7 giorni, di corioamnionite, infezioni neonatali, anomalie cerebrali ecografiche alla nascita. Nelle pazienti con

una minaccia di parto pretermine e membrane integre, secondo i risultati del trial ORACLE II (9), nessun tipo di antibiotico (macrolidi vs. beta-lattamici) sarebbe in grado di prolungare la durata della gravidanza o migliorare l'outcome neonatale, mentre si avrebbe una riduzione dei casi di infezione materna. Sulla base di questi dati, pertanto, gli antibiotici non dovrebbero essere routinariamente prescritti alle donne con minaccia di parto pretermine e membrane integre, senza evidenza clinica di una infezione. Da una recente metanalisi (10) della Cochrane Library che ha incluso 11 trials, per un totale di 7428 pazienti, emerge che in generale l'uso degli antibiotici non riduce l'incidenza di parto pretermine, parto entro 48 ore né la percentuale di morti perinatali; inoltre, nel gruppo trattato si osserva un trend al limite della significatività statistica verso un incremento di morti neonatali. Nella Tabella III sono riportate le raccomandazioni del Maternal Fetal Medicine Network Study relative all'impiego della terapia antibiotica nelle pazienti con travaglio di parto prematuro.

Le evidenze disponibili circa lo screening e/o il trattamento delle principali infezioni genitali in gravidanza sono riassunte nella Tabella IV. In generale, il trattamento dovrebbe essere riservato solo alle forme sintomatiche, mentre non sono al momento raccomandabili altri approcci.

Tabella III: Antibiotico-terapia in caso di parto imminente

	<i>Livello di evidenza</i>
<p> Travaglio pretermine con membrane integre</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Non somministrare antibiotici routinariamente</i> ■ <i>Seguire le linee guida di riferimento per la prevenzione delle sepsi neonatali da GBS</i> 	<div style="background-color: #c8e6c9; padding: 5px; display: inline-block;"> I II </div>
<p> Rottura delle membrane pretermine</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Somministrazione antibiotici (eritromicina / ampicillina) x 7-10 gg, in particolare a 24-34 sett. di gestazione</i> ■ <i>Seguire le linee guida di riferimento per la prevenzione delle sepsi neonatali da GBS</i> 	<div style="background-color: #c8e6c9; padding: 5px; display: inline-block;"> I II </div>

Tabella IV: Infezioni genitali in gravidanza

		Livello di evidenza
Infezioni urinarie	▶ Screening e trattamento della batteriuria asintomatica	I
VB	▶ No allo screening routinario delle gravide asintomatiche ▶ Screening selettivo (<i>alto rischio per pregresso PP</i>)	I II
GBS	▶ Trattamento della batteriuria da GBS ▶ No allo screening e trattamento in epoca gestazionale precoce ▶ Trattamento intraparto per la prevenzione delle sepsi neonatali (<i>screening ≥ 35 sett e/o fattori di rischio ostetrici</i>)	I I I
Micoplasmi U.G.	▶ No allo screening / trattamento di ureaplasma U.	I
Trichomonas V.	▶ No allo screening / trattamento delle gravide asintomatiche	I
N.Gonorrhoeae C.Trachomatis	▶ Screening selettivo (<i>età ≤ 25aa, comportamenti sessuali a rischio</i>) per prevenire la trasmissione verticale e orizzontale (STD)	I

BIBLIOGRAFIA

1. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:194-202
2. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:139-47
3. Quarta S, Guerra B, et al. Outcome della gravidanza dopo riscontro precoce di vaginosi batterica. Presentato all'81° Congresso Nazionale SIGO, Bologna, Settembre 2005
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51 (RR-6):1-80
5. Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190, 1493-502
6. Cauci S, McGregor J, Thorsen P, et al. Combination of vaginal pH with vaginal sialidase and prolidase activities for prediction of low birth weight and preterm birt. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:489-96
7. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000
8. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet* 2001; 357:989-94
9. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet* 2001; 357:979-88
10. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *The Cochrane Library* 2003;1