

TERAPIA DELLE INFEZIONI VAGINALI IN GRAVIDANZA

Prof. Marco Monti, Prof. Pasquale Mancino, Dott.ssa Agnese Gambaro, Dott.ssa Vanessa Colagiovanni, Cecilia Fazi

Dipartimento di Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche, Policlinico Umberto I, Roma

Le infezioni vaginali e cervico-vaginali rappresentano la prima causa di consulenza ginecologica: negli Stati Uniti *Candida Albicans*, *Trichomonas Vaginalis* e *Gardnerella Vaginalis* sono responsabili del 90% dei casi di flogosi vaginale e tra il 5% e il 40% della popolazione femminile soffre, almeno una volta nella vita, di un episodio di candidosi vaginale (1). In Italia in uno studio del Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia dell'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, su 1.644 pazienti giunte agli ambulatori specialistici, 844 (51,3%) presentavano micosi vulvovaginale, 327 (19,9%) vaginosi batterica, 110 (6,7%) l'infezione da *Trichomonas Vaginalis*, 100 (6,1%) vaginite batterica aspecifica, 58 (3,5%) vaginiti non infettive. Le micosi erano dovute principalmente alle infezioni da *Candida Albicans* (459 casi, 78%) (2).

In gravidanza l'insorgenza di meccanismi gravidici cellulo-immuno mediati, le variazioni nella flora lattobacillare e nei livelli ormonali fisiologici condizionano modificazioni vaginali favorenti l'insorgenza di patologie infettive che possono sia complicarne il decorso (aborto, parto pretermine, rottura prematura delle membrane, endometrite postpartum), che aumentare il rischio di malformazioni e di infezione del neonato al momento del parto.

Patologie cervico-vaginali che possono influire sull'outcome gestazionale e sulla salute del neonato sono: vaginite da *Candida spp*, vaginosi batterica, infezione da *Trichomonas Vaginalis*, da *Chlamydia Trachomatis*, da *Neisseria Gonorrhoeae*, da HSV e da HPV.

La maggior parte di queste patologie infettive è asintomatica, per cui spesso l'infezione viene rilevata in occasione di ricerche preventive, quali il Pap-test consigliato nel primo trimestre (che, pur non essendo il Gold Standard, permette di rilevare infezioni interessanti la portio), ed i tamponi vaginali di routine intorno alla 37a settimana di gestazione.

In ambito ginecologico-ostetrico l'intervento terapeutico pone due problemi:

- 1.- La necessità di cura finalizzata al controllo e possibilmente alla eradicazione dell'infezione, specie in prossimità del parto, poiché la presenza di infezione può essere indicazione ad un taglio cesareo per prevenire alcune complicanze gravi del neonato;
- 2.- L'obbligo di una scelta terapeutica quanto mai mirata che sia nel contempo priva di rischi per il feto.

La tossicità fetale, accertata o presunta, di alcuni dei chemioterapici utilizzati nella terapia delle infezioni cervico-vaginali in ambito ginecologico ne impedisce l'utilizzo nella cura delle medesime affezioni in ambito ostetrico.

VAGINITE DA CANDIDA SPP

La *Candida* in condizioni fisiologiche è presente nell'ecosistema vaginale, inibito nella sua capacità di invadere i tessuti dall'acidità dell'ambiente. La gravidanza è un fattore predisponente allo sviluppo della candidosi vulvovaginale: l'aumento del pH vaginale sblocca l'inibizione della capacità invasiva del micete, e le variazioni dei livelli ormonali indotte dalla gravidanza determinano un aumento del glicogeno endocellulare che rappresenta un'importante sorgente di carbonio per metabolismo della *Candida*; le condizioni locali in caso di alcune patologie slatentizzate dallo stato di gravidanza (diabete) e le modificazioni del sistema immunitario della donna possono essere condizioni favorenti lo sviluppo dell'infezione. L'incidenza di colonizzazione dell'ambiente vaginale durante la gravidanza cresce dal 10% nel primo trimestre al 50% nel terzo

trimestre (3). La patologia è spesso asintomatica, a volte si presenta con prurito, bruciore e secrezioni bianche caseose.

Le linee guida della CDC del 2010 prevedono la possibilità di utilizzare, nella terapia per la vaginite da Candida in gravidanza, tutti gli “azoli” (isoconazolo e sertaconazolo, clotrimazolo, butoconazolo, miconazolo, terconazolo, nystatina), somministrati esclusivamente per via locale per 7 giorni. L’uso di questi farmaci per via sistemica è sconsigliato sia in gravidanza sia durante l’allattamento per i possibili effetti negativi sul feto e sul neonato. Il trattamento del partner va raccomandato in caso di vaginite ricorrente della gestante, e naturalmente in presenza di sintomatologia nel partner stesso. (4)

VAGINOSI BATTERICA

La vaginosi batterica è stata associata ad aborto tardivo, rottura prematura delle membrane (PROM), corionamniotite, endometrite post-partum, parto pretermine e basso peso alla nascita (4); l’infezione causata da Streptococco Beta Emolitico di gruppo B o da Streptococco Agalactiae può causare setticemia, meningite o morte nel neonato.

L’importanza della vaginosi batterica quale possibile causa di complicanze ostetriche sarebbe valutata oramai talmente imponente da indurre a considerare la possibilità di trattare con terapia, a scopo preventivo, tutte le donne che si sottopongono ad interruzioni volontarie di gravidanza o ad isteroscopia diagnostica al di fuori di una gravidanza, anche se altri studi sembrano necessari in proposito (5).

La terapia consigliata per il trattamento della vaginosi batterica si avvale di metronidazolo in 3 somministrazioni quotidiane da 250 mg o due somministrazioni quotidiane da 500 mg, e di clindamicina in due somministrazioni al giorno da 300, per 7giorni.

Due studi hanno dimostrato che la terapia con metronidazolo a dosi di 250 mg è efficace in gravidanza (6,7), da un trial che coinvolge un numero limitato di partecipanti è risultato che il trattamento con metronidazolo in dosaggio da 500 mg in gel vaginale è efficace quando il metronidazolo allo stesso dosaggio per via orale due volte al giorno, con tassi di guarigione del 70% (8). A tutt’oggi trials clinici non hanno evidenziato effetti teratogeni legati all’uso del metronidazolo in gravidanza; la sua somministrazione per via orale, tuttavia, rimane strettamente legata alla attenta valutazione del rischio ostetrico (tenendo ben presenti le complicanze ostetriche sicuramente correlate alla presenza di vaginosi batterica). (9,10)

L’utilizzo di farmaci per via topica era escluso fino al 2002, ma dati più recenti sembrano indicare l’esistenza di un possibile beneficio se utilizzati in epoca precoce di gravidanza.

L’utilizzo della clindamicina per via topica dovrebbe essere evitata nella seconda metà della gravidanza poiché diversi studi hanno dimostrato un aumento degli eventi avversi nei neonati (ad esempio basso peso alla nascita e infezioni). (11,12,13)

La risoluzione dell’infezione o la sua ricomparsa non sembrano correlarsi significativamente con l’attività sessuale, pertanto il trattamento del partner, almeno nella vaginosi batterica certa, non viene a tutt’oggi raccomandato.

INFEZIONE DA TRICOMONAS VAGINALIS

L’infezione da Trichomonas Vaginalis si presenta clinicamente con secrezioni vaginali giallognole maleodoranti, prurito ed irritazione vulvo-vaginale con diffuso eritema e piccole petecchie, sensazione di bruciore durante la minzione. Si trasmette prevalentemente per via sessuale. Anche questa infezione è favorita dall’alcalinizzazione dell’ambiente vaginale durante la gravidanza.

Sebbene sia riconosciuta la relazione esistente tra trichomoniasi e outcome gestazionale avverso (rottura prematura delle membrane, parto prematuro e basso peso alla nascita), e l'efficacia terapeutica del metronidazolo nei confronti del trichomonas arrivi al 95%, la somministrazione del metronidazolo non sembra ridurre gli effetti dell'infezione sulla gestazione, pertanto la terapia con metronidazolo andrebbe attentamente valutata alla luce del reale rapporto rischi-benefici. (5)

La terapia raccomandata è con metronidazolo 2gr in una singola somministrazione in qualsiasi fase della gravidanza. E' comunque assolutamente raccomandato il trattamento del partner, anche se asintomatico. (4)

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

La Chlamydia è l'agente di infezioni sessualmente trasmesse più comune nella fascia d'età inferiore ai 25 anni, e nei soggetti infetti può causare sterilità o aumento dell'incidenza di gravidanze ectopiche; la prevalenza nelle donne in gravidanza è ampiamente variabile a seconda della posizione geografica e degli altri fattori di rischio. L'infezione in gravidanza aumenta il rischio di endometrite (sia dopo parto che dopo aborto). Il microorganismo viene trasmesso al feto in oltre la metà dei parti, e l'infezione neonatale può essere responsabile di congiuntivite neonatale e di polmonite: il trattamento di pazienti affette in gravidanza è mirata soprattutto alla prevenzione della trasmissione dell'infezione al neonato durante il passaggio nel canale del parto. Tra il 20 ed il 50% di tutti i neonati da madri infette sviluppa una congiuntivite, e non è dimostrato che un trattamento topico con tetracicline, eritromicina o nitrato d'argento a tutti i neonati riduca l'incidenza di questa infezione. Il fallimento della profilassi oculare per Chlamydia è stimato intorno il 7-19% e l'oftalmia (diversamente da quella gonococcica), raramente, è associata a serie complicazioni oculari.

La Chlamydia viene normalmente trattata con Doxiciclina, Ofloxacina o Levofloxacina, farmaci controindicati in gravidanza. In questo caso la terapia consigliata è rappresentata alternativamente da:

1- Azitromicina 1 gr per via orale in dose singola [diversi studi dimostrano la sua efficacia e sicurezza (289-291)];

2- Amoxicillina per via orale in dosaggio da 500 mg tre volte al giorno per 7 giorni (CDC 2010).
In alternativa si possono somministrare:

1- Eritromicina base 500 mg orale quattro volte al giorno per 7 giorni

2- Eritromicina base 250 mg per via orale quattro volte al giorno per 14 giorni

3- Eritromicina etilsuccinato 800 mg orale quattro volte al giorno per 7 giorni

4- Eritromicina etilsuccinato 400 mg orale per 4 volte per 14 giorni.

Alla terapia con eritromicina si associano frequentemente disturbi gastrointestinali. (4,5)

La CDC 2010 consiglia la ripetizione dei test, soprattutto il NAAT a 3 settimane di distanza dal completamento della terapia e 3 mesi dopo la terapia a tutte le donne che hanno contratto l'infezione nel primo trimestre di gravidanza, e nel terzo trimestre alle donne minori di 25 anni (poiché fanno parte della fascia di popolazione più a rischio). (4)

All'infezione genitourinaria da C. Trachomatis spesso si associano infezioni da Neisseria Gonorrhoeae, in questi casi si deve trattare anche il gonococco.

NEISSERIA GONORRHOEAE

La Neisseria Gonorrhoeae è un batterio trasmesso prevalentemente per via sessuale, che causa un'inflammatione purulenta delle vie uro-genitali (uretra e vagina). Presenta un periodo di incubazione di circa 2-8 giorni e la malattia può essere asintomatica (nel 50% delle donne) o esordire con secrezioni vaginali, bruciore alla minzione, dolori pelvici. Le forme non diagnosticate

o non adeguatamente trattate possono determinare una infiammazione acuta degli organi endopelvici (algie pelviche, febbre) che nel 15% delle pazienti cronicizza e causa malattia infiammatoria pelvica, o PID (con dolori persistenti al basso addome, dispareunia, algomenorrea, dismenorrea), e può danneggiare in modo irreversibile le tube con conseguente sterilità.

L'infezione *Neisseria Gonorrhoeae* si associa nel 10-40% alla *Chlamydia Trachomatis*, e può causare un aumentato rischio di complicazioni della gravidanza e nel neonato (meningite, congiuntiviti e ulcere corneali anche molto gravi che possono portare fino alla cecità). (17)

La donna in gravidanza si tratta come qualsiasi altra donna infetta da *Neisseria Gonorrhoeae*: le linee guida del CDC 2010 raccomandano: Cefixime 400 mg per via orale in singola dose oppure Ceftriaxone 125 mg o 250 mg intramuscolare in singola dose; in alternativa si consiglia Spectinomicina 2 g intramuscolare in singola dose, oppure Azitromicina 2 g per os in dose singola (in caso di intolleranza alle cefalosporine), o Amoxicillina 3 g. Sia l'Azitromicina che l'Amoxicillina sono raccomandate per il trattamento di coinfezioni presunte o diagnosticate con *Chlamydia Trachomatis*. (4) Inoltre, per prevenire le complicanze oculari nel neonato, attualmente in Italia a tutti i neonati entro un'ora dalla nascita si somministrano gocce di collirio antibiotico.

INFEZIONI VIRALI (HPV, HSV)

Lo stato gravidico si associa ad un deficit immunitario transitorio che spiega la maggiore frequenza di lesioni erpetiche genitali in questo periodo: 1/1.000 contro 0,3/1.000 nella popolazione femminile non gravida. L'infezione erpetica in gravidanza ha due aspetti importanti: l'infezione primaria della madre che per lo stato di immunodepressione può decorrere in maniera grave e la viremia elevata può interessare il feto o il neonato. I danni provocati dipendono dall'epoca di gestazione, dall'evoluzione della malattia e dalla modalità di contagio. Oltre ai casi di aborto spontaneo e parto pretermine va ricordata la possibilità di una grave forma di malattia neonatale caratterizzata da corioretinite, meningite, encefalite, ritardo mentale, convulsioni, morte. La verruche genitali durante la gravidanza possono proliferare e diventare friabili. (4)

L'HPV è associato a papillomatosi laringea nei neonati e nei bambini, anche se la via di trasmissione non è completamente conosciuta (transplacentare, perinatale o postnatale?). Per il basso rischio di papillomatosi laringea in neonati di mamme con le verruche genitali il taglio cesareo è indicato solo in presenza di una ostruzione pelvica o quando il parto vaginale può provocare un eccessivo sanguinamento. (19,20)

I farmaci normalmente usati per la terapia di queste infezioni (Imiquimod, Sinecatechins, Podofilina, e Podofilox) sono controindicati durante la gravidanza. La rimozione chirurgica delle lesioni da HPV può essere, però, considerata finché la gravidanza non arriva a termine, anche se la risoluzione è incompleta. (4)

Per quanto riguarda l'HSV, la sicurezza della terapia con aciclovir, valaciclovir o famciclovir per via sistemica non è stata definitivamente stabilita. La Letteratura non indica un aumento del rischio di difetti maggiori alla nascita nei neonati da donne in trattamento con aciclovir durante il primo trimestre rispetto alla popolazione generale (20,21,22). La terapia con aciclovir può essere somministrata nelle donne in gravidanza per via orale in caso di primo episodio di herpes genitale o grave herpes ricorrente: questo trattamento, se somministrato in prossimità del termine della gravidanza, riduce la frequenza di taglio cesareo in queste pazienti, poiché se al momento del parto la donna presenta una lesione erpetica è indicata l'esecuzione di un taglio cesareo per evitare l'infezione neonatale da HSV, anche se questo non elimina del tutto il rischio di trasmissione materno-fetale dell'infezione. I dati riguardanti l'esposizione prenatale a valaciclovir e famciclovir sono troppo limitati per fornire informazioni utili sugli esiti della gravidanza. (23,24,25)

- [Hjelp!](#)
- [hello](#)

- [Wie heißen Sie?](#)
- [χρησμός](#)
- [Es ist sehr interessant!](#)
- [Je parle un petit peu français.](#)
- [mijn vriend](#)

[πρω](#) •

- [děti](#)
- [Je ne sais pas !](#)
- [□□□□□□□□](#)
- [□□□□□□](#)
- [Vær så snill](#)
- [La voiture](#)
- [sur tũr](#)
- [¿Cómo estás?](#)
- [Wie gehts?](#)
- [さようなら](#)

- [곡수](#)
- [Langweilig](#)
- [□□□□](#)
- [Pardon ??](#)
- [escargots](#)
- [□□ □□□□ □□□□□□□□ □□□.](#)
- [Простите](#)
- [Wie bitte?](#)

[أحب كرة القدم](#) •

- [haydi gidelim](#)
- [παραλία](#)
- [rouge](#)

BIBLIOGRAFIA

1. Owen MK, Clenney TL “Management of vaginitis” Am Fam Physician 2004, 70:2125-32
2. Boselli F, Chiossi G, Garutti P, Matteelli A, Montagna MT, Spinillo A. “Preliminary results of the Italian epidemiological study on vulvo-vaginitis” Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy. PMID: 15258544.
3. F. Angalana, P. Lippa, “Trattato di patologia vulvare” SEE-Firenze, 2003. Vol. II; Pag. 97-99.
4. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR 2010;59 (No. RR-12)
5. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. MMWR 2006;55 (No. RR-11)
6. 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.

7. 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;171:345–7.
8. Yudin MH, Landers DV, Meyn L, et al. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003;102:527–34.
9. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(2 Pt 1):525–9.
10. Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol* 1993;82:348–52.
11. Vermeulen GM, Bruinse HW. Prophylactic administration of clindamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomised placebo-controlled double-blind trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:652–7.
12. 349. Lamont RF, Duncan SL, Mandal D, et al. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol* 2003;101:516–22.
13. Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G, et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1527–31.
14. Jacobson GF, Autry AM, Kirby RS, et al. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1352–4.
15. Kacmar J, Cheh E, Montagno A, et al. A randomized trial of azithromycin versus amoxicillin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001;9:197–202.
16. 291. Rahangdale L, Guerry S, Bauer HM, et al. An observational cohort study of *Chlamydia trachomatis* treatment in pregnancy. *Sex Transm Dis* 2006;33:106–110.
17. M. Giuliani¹, B. Suligo¹, and the STD Surveillance Working Group. Centro Operativo AIDS, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Rome Italy. *Eurosurveillance*, Volume 3, Issue 6, 01 June 1998.
18. Suligo B, Calistri A, Icardi G, et al. “Herpes simplex virus type 1 and 2 seroprevalence in Italy”. *Int J STD AIDS* 2002; 13(suppl 1):45.
19. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003;101:645–52.
20. Brown ZA, Selke S, Zeh, et al. Acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997;337:509–15.

21. 187. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003;289:203–9.
22. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984–1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:201–7.
23. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, et al. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;102:1396–1403.
24. Watts DH, Brown ZA, Money D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:836–43.
25. 191. Scott LL, Hollier LM, McIntire D, et al. Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002;10:71–7.