

# The Effect of Second-Trimester Antibiotic Therapy on the Rate of Preterm Birth

Anne-Maude Morency, MD,<sup>1</sup> Emmanuel Bujold, MD, FRCSC<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Université de Montréal, Montréal, Québec

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Université de Montréal, Montréal, Québec

<sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculté de médecine, Université Laval, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec (CRCHUL) Québec City, Québec

## Abstract

**Objective:** As many as 50% of spontaneous preterm births are infection-related, with *Mycoplasma* species being the most common microbial isolates from the amniotic cavity. The goal of our study was to evaluate the effect of macrolides, a specific group of antibiotics known to be effective against *Mycoplasma* species, on the rate of preterm births.

**Methods:** We performed a systematic review of the literature and a meta-analysis. We searched PubMed, Medline (1965–March 2006), Embase, and the Cochrane Library, using the key words “pregnancy,” “macrolides,” “erythromycin,” “azithromycin,” and “clarithromycin.” The research was limited to randomized controlled trials and to human females. Studies included for analysis were of women in the second trimester of pregnancy who received either macrolides or placebo (or no treatment) in order to prevent preterm delivery with at least 95% of patient follow-up. We excluded studies involving women with preterm premature rupture of membranes or regular uterine contractions. Meta-analysis of the retrieved data was performed using RevMan 4.2.8 (Cochrane Collaboration) with dichotomous analyses and delivery prior to 37 weeks’ gestation as the primary outcome. The analysis was subsequently repeated using the same methodology for clindamycin and metronidazole administered during the second trimester.

**Results:** Of the 61 articles yielded by our search, three original papers, investigating a total of 1807 women, examined macrolide utilization and met our criteria. Women included in our analysis were all considered to be at higher risk for preterm delivery (vaginal fetal fibronectin positivity, urogenital *Mycoplasma* infection, prior preterm delivery, and/or pregestational maternal weight < 50 kg). Compared with placebo, macrolides were associated with a lower rate of preterm births (odds ratio [OR] 0.72; 95% confidence intervals [CI] 0.56–0.93), as was clindamycin (OR 0.68; 95% CI 0.49–0.95). On the other hand, metronidazole (OR 1.10; 95% CI 0.95–1.29) was not linked with significant changes in the rate of preterm births. A higher rate of preterm delivery was found when mid-trimester metronidazole was the only antibiotic administered (OR 1.31; 95% CI 1.08–1.58).

**Conclusion:** Macrolides and clindamycin, given during the second trimester of pregnancy, are associated with a lower rate of preterm

delivery, whereas second-trimester metronidazole used alone is linked with a greater risk of preterm delivery in a high-risk population. Use of metronidazole, a common treatment for bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis*, should be avoided during the second trimester of pregnancy in this population.

## Résumé

**Objectif :** Pas moins de 50 % des naissances prématurées spontanées sont associées à la présence d’une infection, l’espèce *Mycoplasma* étant l’isolat microbien issu de la cavité amniotique le plus courant. Notre étude avait pour but d’évaluer l’effet des macrolides (un groupe particulier d’antibiotiques dont on connaît l’efficacité contre l’espèce *Mycoplasma*) sur le taux de naissance prématurée.

**Méthodes :** Une analyse systématique de la littérature et une méta-analyse ont été effectuées. Nous avons mené des recherches dans PubMed, Medline (1965–mars 2006), Embase et la Cochrane Library, au moyen des mots clés suivants : *pregnancy*, *macrolides*, *erythromycin*, *azithromycin* et *clarithromycin*. Nous avons limité nos recherches aux essais comparatifs randomisés et aux femmes. Les études sélectionnées aux fins de l’analyse portaient sur des femmes en étant au deuxième trimestre de la grossesse et à qui l’on administrait des macrolides ou un placebo (ou aucun traitement) afin de prévenir l’accouchement prématuré; de plus, ces études se devaient d’avoir mené un suivi auprès d’au moins 95 % des patientes. Nous avons exclu les études qui portaient sur des femmes présentant une rupture prématurée préterme des membranes ou des contractions utérines régulières. La méta-analyse des données sélectionnées a été menée au moyen de RevMan 4.2.8 (Cochrane Collaboration) à l’aide d’analyses dichotomiques; l’accouchement avant la 37<sup>e</sup> semaine de gestation en constituait le critère d’évaluation principal. L’analyse a par la suite été répétée, en respectant la même méthodologie, pour la clindamycine et le métronidazole administrés au cours du deuxième trimestre.

**Résultats :** Des 61 articles identifiés par nos recherches, trois articles originaux (se penchant sur un total de 1 807 femmes) examinaient le recours aux macrolides et répondaient à nos critères. Les femmes admises aux fins de notre analyse étaient toutes considérées comme courant un risque accru d’accouchement prématuré (présence de fibronectine fœtale dans le vagin, infection urogénitale à *Mycoplasma*, antécédents d’accouchement prématuré et/ou poids maternel prégestationnel < 50 kg). Par comparaison avec un placebo, les macrolides étaient associés à un taux inférieur de naissance prématurée (rapport de cotes [RC], 0,72; intervalles de confiance [IC] à 95 %, 0,56–0,93), tout comme la clindamycine (RC, 0,68; IC à 95 %, 0,49–0,95). Par contre, le métronidazole (RC, 1,10; IC à 95 %, 0,95–1,29) n’a pas été

**Key Words:** Infectious disease, obstetrics, gynaecology, women’s health, pregnancy, prematurity, preterm birth, antibiotics, macrolides, erythromycin, clindamycin, metronidazole

Competing Interests: None declared.

Received on September 20, 2006

Accepted on October 17, 2006

associé à des modifications significatives du taux de naissance prématurée. Un taux supérieur d'accouchement prématuré a été constaté lorsque le métronidazole était le seul antibiotique administré au cours du deuxième trimestre (RC, 1,31; IC à 95 %, 1,08–1,58).

**Conclusion :** Les macrolides et la clindamycine, administrés au cours du deuxième trimestre de la grossesse, sont associés à un taux inférieur d'accouchement prématuré, tandis que le métronidazole administré seul au cours du deuxième trimestre est lié à un risque accru d'accouchement prématuré, au sein d'une population à risque élevé. Chez cette dernière, le recours au métronidazole, traitement couramment mis en œuvre contre la vaginose bactérienne et *Trichomonas vaginalis*, devrait être évité pendant le deuxième trimestre de la grossesse.

J Obstet Gynaecol Can 2007;29(1):35–44