

**Prosjektoppgave i medisin**  
**Universitetet i Oslo**  
**Det medisinske fakultet, 2009**

**Behandling av bakteriell vaginose i svangerskapet  
for å forebygge komplikasjoner**

**Studentoppgave av Vivian M. Dalaker og Tora T. Engstad**

## **ABSTRACT**

**Background.** Bacterial vaginosis is a clinical entity characterized by offensive vaginal discharge caused by a disturbance of the normal vaginal bacterial flora. The hydrogen peroxidase producing lactobacilli are replaced by several anaerob bacteriae and the vaginal pH is increased. Bacterial vaginosis during pregnancy is associated with preterm delivery and as much as 40% of preterm deliveries can be linked to bacterial vaginosis. Preterm delivery is the major cause of neonatal morbidity and mortality. The exact pathogenesis for bacterial vaginosis leading to obstetric complications has not been established, though ascending inflammation and initiation of immunological cascades have been proposed.

The treatment for bacterial vaginosis is antimicrobial therapy, most commonly Metronidazole or Clindamycin, administered orally or intravaginally. Several studies undertaking the task of preventing obstetric complications by treating bacterial vaginosis with antibiotics have been inconclusive with respect to treatment recommendations. The current guidelines recommend treatment of symptomatic bacterial vaginosis in pregnancy, but not screening of asymptomatic women.

**Method.** Litterature searches in Cochrane library, Pubmed and Embase were performed for the periode 1994 - September 2009 examining whether antibiotics were successful in preventing obstetric complications such as preterm delivery, late abortions and low birthweight.

**Results.** Antibiotics are effective treatment of bacterial vaginosis. The findings were inconclusive in regards to the prevention of preterm birth, late miscarriage and low birthweight. Review articles have proven unable to draw firm conclusions in regards to the effect of interventions for prevention of preterm birth. However, several studies published in recent years with interventions performed early in pregnancy have shown promising results with respect to preterm birth.

**Discussion.** One major methodological problem in reviewing litterature on bacterial vaginosis and pregnancy complication is the heterogeneity with respect to study design, diagnostic measures, onset of treatment, as well as treatment regime. Moreover, there seems to be a lack of understanding of the exact microbiological processes of bacterial vaginosis leading to obstetric complications. Recently

published papers have undertaken the task of identifying the microbiological markers of bacterial vaginosis preceding complications.

**Conclusion** Early intervention with antimicrobial treatment has shown promising results in treatment of bacterial vaginosis in order to prevent complications such as preterm birth. Before large screening programs can be implemented, the effect of early antimicrobial treatment on clinically significant endpoints needs to be documented in large-scale controlled studies with standardised diagnostic procedures and treatment regimes. Furthermore, identification of the exact microbiological processes needs to be identified.

## **BAKGRUNN**

### **Hva er bakteriell vaginose?**

Bakteriell vaginose (BV) er betegnelsen på endringer i sammensetningen av vaginalflora som kan gi symptomer på infeksjon uten at immunforsvaret aktiveres. BV er ikke assosiert med én spesifikk bakterie, men den aerobe vaginalfloraen erstattes med en mengde anaerobe bakterier som *Gardenella vaginalis*, mykoplasma og s-formede bakterier. Den hydrogenperoksidase-produserende laktobakterien mangler og syrenivået reduseres. Laktobakterien er essensiell i opprettholdelsen av normal vaginal flora da den hindrer andre bakterier i catalase-produksjon. Hydrogenperoksidase-produserende laktobakterier finnes hos 96% av de med normal vaginalflora, mot 6% av de med BV (Livengood 2009). Ved BV øker bakterier til over  $10^9$  per gram sekret og forholdet mellom anaerobe og aerobe kan forskyves opp til 1000:1.

### **Epidemiologi**

Halvparten av kvinner med BV er asymptomatiske, den andre halvparten har sjenerende utflod (Norsk gynekologisk forening veileder – kapittel 10.3 Bakteriell vaginose). Bakteriell vaginose finnes hos 10-20% av kvinner i fertil alder. BV utgjør 10-30 % av alle tilfeller av infeksiøs vaginititt blant kvinner i fruktbar alder og finnes hos over 20 % som søker allmennlege for utflod. (legehandboken.no).

Tidlig seksuell debut, hyppig samleie og partnerskifte øker risikoen, men BV er likevel ikke en seksuelt overført infeksjon. Et screeningstudie fra 2003 identifiserte faktorer assosiert med BV; > 3 mannlige seksualpartnere siste 12 måneder (OR= 1.60, 95% K.I: 1.19-2.02), 1 kvinnelig seksualpartner siste 12 måneder (OR 2.1, p=0.003) , tidligere graviditet (OR= 1.5, p=0.0006) og røyking. Røyking øker risikoen ved å hemme den hydrogenperoksidase produserende laktobakterien (Livengood 2009). Afroamerikansk etnisitet gir av ukjent årsak økt risiko for BV. P-piller beskytter mot BV (OR=0.60, 95% K.I 0.51-0.81). Det samme gjør regelmessig bruk av kondom (OR= 0.5, 95%KI 0.31-0.71) (Smart 2003) BV sees hyppigst i dagene rundt menstruasjonsblødningen og kun hos kvinner med østrogen-stimulert slimhinne.

## Diagnostikk og symptomer

Symptomene på BV er illeluktende grå-hvit utflod. Denne skyldes produksjon av aminer og forverres ved høy PH. Symptomene forverres etter samleie og ved menstruasjon på grunn av økende pH ved tilstedeværelse av sædceller/ blod. Økt pH gir flyktige aminer og vond lukt. Kvinner med BV opplever ofte økt utflod, selv om oppfatningen av hva som er normal utflod varierer betydelig. Bakteriell vaginose underrapporteres således ofte og avdekkes først ved gynekologisk undersøkelse.

Diagnosen BV kan stilles ved hjelp av Amsels kriterier der 3 av 4 kriterier må være oppfylt; I) Tynn homogen utflod II) pH over 4,5 III) positiv luktetest og IV) clueceller ved mikroskopi av våtpreparat og fravær av laktobakterier. Dyrkning har ingen plass i diagnostikken.

Clueceller påvises mikroskopisk i våtutstryk av fluor blandet med saltvann og er epitelceller som er overgrodd med bakterier slik at cellegrensene er utydelige. I et fiksert gramfarget utstryk er bakteriene på cluecellene Gram-negative.

Luktetesten går ut på at utfloden blandes med 10 % KOH, utskillelse av aminer og fettsyrer gir "fiskelukt".

Mikrobiologisk kan diagnosen BV stilles på Gram-fargede utstryk ved hjelp av Nugent's kriterier, et skåringsystem fra 0 til 10, basert på gram-farging. Tilstedeværelsen av store grampositive staver (0-4), små gram-variable staver (0-4), og krumme gram-variable staver (0-2). Skår på 7-10 er definert som bakteriell vaginose (Nugent 1991)

De to diagnostiske metodene er begge aksepterte for påvisning av BV. Nugents metode kan også identifisere en "intermediær" gruppe med Nugent skår 4-6, som noen definerer som en overgangstilstand mellom normal bakterieflora og full BV (McDonald review 2007). Dessuten kan utstrykene lagres og etterkontrolleres i vitenskapelige studier.

## Morbiditet

BV øker risikoen for seksuelt overførbare sykdommer; kvinner med BV blir lettere smittet med HIV og HIV-smittede med BV utskiller mer virus i cervikovaginal utflod og gir dermed økt risiko for smitte.

BV er også assosiert med økt risiko for infeksjon etter bekkenkirurgi. Tilstedeværelse av BV før keisersnitt gir 6 ganger økt risiko for postpartum endometritt. BV gir også økt risiko for bekkeninfeksjon, kronisk endometritt og kan være assosiert med unormale blødninger. BV reduserer muligheten for vellykket in vitro fertilisering og gir økt risiko for cystitt (Livengood 2000).

## Komplikasjoner i svangerskapet

Det er en kjent sammenheng mellom BV og svangerskapskomplikasjoner som prematur ruptur av membraner, prematur fødsel, lav fødselsvekt, amnion-infeksjoner og postpartum infeksjoner. Genitale infeksjoner er ikke bare en risikofaktor, men også hovedårsak til prematuritet, kanskje ansvarlig for 40% av alle premature fødsler (Lamont 2003). En metaanalyse fra 2003 viste at BV var assosiert med dobbelt risiko for spontan prematur fødsel (Leitich 2003).

Det har også vist seg at intermediær flora, det vil si Nugent skår mellom 4-6 er assosiert med 3-5 ganger økt risiko for abort i andre trimester (Ugwumado 2003)

## **Patofysiologi ved komplikasjoner**

Den nøyaktige mekanismen bak BV-utløste komplikasjoner i svangerskapet er ikke kjent. Subklinisk infeksjon i choriodecidua og fostervann er en av de best studerte risikofaktorene for prematur fødsel og BV bidrar til dette. Infeksjon i fostervannet har høyest insidens i gestasjonsuke 22-28, og minker etter dette (Larsson 2006)

Patofysiologiske hypoteser:

- 1) Endometrieinflammasjon. Bakteriell vaginose forstyrrer immunologisk og hormonelt miljø tidlig i graviditeten og utløser komplikasjonene.
  - 2) Det forstyrrede bakterielle miljøet med høyt bakterietall fører til kolonisering i uterus og dermed aktivering av cellulære og molekulære mekanismer som initierer de hendelsene som varsler og/eller er forløper for prematur fødsel. (Ugwumadu 2007)
- Cytokiner som blir frigjort ved chorioamnionitt spiller trolig en rolle i komplikasjoner hos premature som bronkopulmonær dysplasi og cerebral parese (Baker's lærebok; Obstetrics by ten teachers s. 178).

Gestasjonslengde hos kvinner med spontan prematur fødsel er inverst relatert til antallet positive bakteriekulturer i fostervann og/eller amnion/chorion-vev (Hauth 1995).

## **Prematur fødsel**

Prematuritet er den viktigste årsaken til neonatal morbiditet og mortalitet og endometritt hos mor. Omlag 6% av alle barn fødes for tidlig, mens 4% av alle barn har fødselsvekt under 2500 g. 40% av alle premature fødsler er spontane, de andre iatrogene.

Den viktigste risikofaktoren for prematuritet er tidligere prematur fødsel eller seinabort (Kiss 2004). Gruppen med "høy risiko" blir således definert som de som tidligere har hatt prematur fødsel, "lav risiko" for prematuritet er gruppen som ikke har hatt premature fødsler eller har andre risikofaktorer for prematuritet. (US Clinical Guidelines 2008).

Andre risikofaktorer for prematuritet er sosioøkonomiske faktorer, røyking hos mor, genitale infeksjoner, bakteriell vaginose, vaginale blødninger, gjennomgått konisering og kort cervix (<2.5cm) (Donders 2009). Også afrikansk etnisitet og kroppsmasseindeks under 20 er assosiert med prematuritet.

Tidlig prematur fødsel, det vil si fødsel før uke 33 er høyrisiko-gruppe for komplikasjoner, mens prematur fødsel etter uke 33 i mindre grad er assosiert med alvorlige komplikasjoner (Larsson 2006).

Ved fødsel før uke 24 er det liten sjanse for overlevelse. Økende gestasjonslengde gir økt overlevelse, men fødsel før uke 34 er ofte forbundet med komplikasjoner i nyfødtp perioden, og da spesielt de første levedagene(

<http://www.regjeringen.no/nm/dep/hod/Dokument/Proposisjonar-og-meldingar/Stortingsmeldingar/2008-2009/stmeld-nr-12-2008-2009-/2/1.html?id=545614>)

For hele gruppen barn født før 32. svangerskapsuke er risiko for alvorlig funksjonshemning 4-10 %, mens 25-30% risikerer en lettere grad av funksjonshemning

[http://www.forskningsradet.no/bibliotek/publikasjoner/mh\\_konsrapp\\_13/konsrapp13-07.html](http://www.forskningsradet.no/bibliotek/publikasjoner/mh_konsrapp_13/konsrapp13-07.html)

)

Forlenget gestasjon gir økt overlevelse. Finnstrøm et al fant at mellom uke 22 og uke 26 vil hver dag fosteret forblir in utero øke overlevelsesraten med 3% (Larsson 2006)

**Lav fødselsvekt** hos premature er en negativ prognostisk faktor. Fødselsvekt under 2500 gram er del av definisjonen på prematuritet og er en viktig risikofaktor for nevrologiske utviklingsforstyrrelser (Kiss 2004).

**Sykdomsbelastning:** i 2007 ble det født 58 459 levende fødte barn i Norge. Antall fødende kvinner er lavere enn dette ettersom det fødes ca 1000 tvillingpar (2001, [www.ssb.no](http://www.ssb.no)) og ca 15 trillingsett. Bakteriell vaginose finnes hos 10-20 % av fertile kvinner. En regner med at ca 50 % har illeluktende utflod, mens 50 % er asymptomatiske. Det betyr at en kan regne med at rundt 9000 kvinner har BV i svangerskapet i året og at halvparten av disse er asymptomatiske.

## **Behandling**

Antibiotika mot BV administreres både vaginalt og per oralt. Metronidazol og Clindamycin er vanligst. Clindamycin er et lincosamid som er aktivt mot grampositive kokker, samt anaerobe bakterier av Bacteroides-arten (Rang's lærebok; Pharmacology s. 646). Metronidazol som er et kjemoterapeutikum anbefales ikke brukt under graviditeten i følge Felleskatalogen. Årsaken til dette er at Metronidazole krysser placenta og er vist mutagent hos bakterier og carcinogent hos gnagere. En metaanalyse fra 1997 fant imidlertid ikke sammenheng mellom Metronidazole i 1. trimester og fosterskade (Caro-Patón 1997) Det er altså ikke holdepunkt for teratogenitet hos mennesker.

Det er per i dag ingen probiotica som er effektive i å gjenopprette normal lactobacilli-flora. Det er imidlertid startet flere lovende forsøk for isolering og lagring av nye probiotiske preparater. PH-regulerende preparater har ikke vist seg effektive i å gjenopprette normalflora (Livengood 2009). En studie har imidlertid vist en forebyggende effekt på residiv av BV av surgjørende gel administrert etter antibiotikabehandling av BV (Wilson 2005)

## **Retningslinjer for behandling av BV i svangerskapet**

### **Norge**

Statens legemiddelverk anbefaler at kvinner som tidligere har hatt en prematur fødsel bør undersøkes og behandles for BV før de blir gravide igjen. Retningslinjene sier at behandling tidlig i 2. trimester har gitt redusert forekomst av prematur fødsel.

Behandlingsregime anbefalt i Norge:

Clindamycin eller Metronidazol

Lokal behandling med;

Clindamycin; vagitorier 100 mg i 3 dager eller krem intravaginalt i 7 døgn

eller

Metronidazole gel intravaginalt i 5 døgn anbefales i 1. trimester.

Behandlingseffekt er rundt 70% i følge Statens legemiddelverk.

Målsetting er å behandle symptomatisk BV samt å identifisere og behandle kvinner før de blir gravide.

Hos symptomatiske er behandlingseffekten kortvarig hos omtrent 1/3, og ny kur kan være aktuelt. Partnerbehandling anses ikke indisert, sannsynligvis heller ikke ved residiv.

Norske retningslinjer understreker at BV gir økt risiko for tidlig vannavgang og for tidlig fødsel hos kvinner som tidligere har født for tidlig og at disse skal behandles. Videre at asymptomatisk BV hos gravide uten risikofaktorer for prematur fødsel ikke påvirker forløp eller utfall av svangerskapet, og behøver derfor ikke behandles.

### **Storbritannia**

([http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc\\_id=11602&nbr=6014](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=11602&nbr=6014))

Symptomatisk BV hos gravide anbefales behandlet i henhold til standard regime:

Metronidazole 4-500mg x2 i 5-7 dager eller 2 g enkeltdose

Alternativt;

Vaginal Metronidazol gel (0.75%) 1 gang daglig i 5 dager

eller: Vaginal Clindamycin krem (2%) 1 gang daglig i 7 dager

eller: Clindamycin 300 mg x2 i 7 dager.

eller: Tinidazole 2 g enkeltdose

De britiske retningslinjene anbefaler ikke behandling av asymptomatisk BV hos gravide oppdaget ved rutinemessig gynekologisk undersøkelse. (British guidelines 2006)

**USA** De amerikanske retningslinjene ([www.cdc.gov/std/treatment](http://www.cdc.gov/std/treatment)) viser slik som de norske til at BV hos gravide er assosiert med komplikasjoner og at det er evidens for at kvinner med BV og tidligere prematur fødsel bør behandles. Kvinner med symptomatisk BV anbefales behandlet.

Anbefalte behandlingsregimer hos gravide i USA;

Metronidazole 500mg per os 1 gang daglig i 7 dager eller 250mg per os ganger 3 i 7 dager eller;

Clindamycin 300mg per os 2 ganger daglig i 7 dager.

De amerikanske retningslinjene understreker at lokal Clindamycin ikke anbefales brukt i siste halvdel av svangerskapet på grunn av økt risiko for komplikasjoner.

Det vises videre til studier der per oral behandling av kvinner med BV og tidligere prematur fødsel har hatt positiv effekt. **Clinical Guidelines USA 2008** anbefaler ikke screening med tanke på BV hos gravide kvinner med lav risiko for prematur fødsel.

Det understrekes også at metaanalyser ikke har kunnet vise noen teratogen eller mutagen effekt av Metronidazole.

Det anbefales kontroll 1 måned etter avsluttet behandling av gravide som behandles for BV (Clinical guidelines USA 2008)

### ***Sammenfatning og valg av tema***

**Oppsummert** er det slik at symptomatisk BV behandles med antimikrobielle midler, mens asymptomatisk forblir ubehandlet. Det foreligger en kjent assosiasjon mellom bakteriell vaginose og neonatale komplikasjoner. Prematuritet er den viktigste årsaken til perinatal sykdom og død. Dersom antibiotikabehandling skulle kunne forhindre komplikasjoner forårsaket av BV ville dette resultere i en drastisk nedgang i antallet neonatale komplikasjoner. Til tross for en kjent assosiasjon mellom BV og neonatale komplikasjoner er det i fagmiljøet uenighet om hvordan dette kan forebygges. Det er

uenighet om hva som skal behandles, hva som er det beste behandlingsregimet, og da særlig i svangerskapet.

### ***Problemstilling***

Reduserer antibakteriell behandling risikoen for komplikasjoner hos gravide med bakteriell vaginose med hensyn til prematur fødsel, dødfødsel og lav fødselsvekt?

## **METODER**

### **Materiale**

Det ble gjort gjentatte litteratursøk i Embase, Pubmed og Cochrane for tidsperioden 1994 - september 2009. Disse *søkeordene* ble brukt:

Bacterial vaginosis

Antibacterial treatment OR antibiotic OR clindamycin

Pregnancy complications

Preterm delivery

Miscarriage

Low birthweight

Språk: kun artikler på engelsk er inkludert i vårt materiale. Søket ble avgrenset til RCT, reviews og meta-analyser.

Originalartiklene fra den siste 15-års perioden er inkludert i søket, mens reviews inkluderer de siste 5 årene. Hovedvekten er lagt på studier publisert de siste 5 årene. Referanselitteraturen til reviews og RCT-artikler er gransket slik at relevant litteratur som vi ikke fikk treff på i våre søk kunne inkluderes.

### **Definisjoner**

#### **Bakteriell vaginose**

er diagnostisert ved Amsel eller Nugent kriterier, men vi har også inkludert studier som kun har brukt mikroskopi av våtpreparat.

#### **Antibakteriell behandling**

All antibakteriell behandling som er ment å behandle BV. I første rekke Clindamycin eller Metronidazol, men også alternative antibiotikaregimer. Både vaginal og per oral behandling inkludert. Behandling i 1. eller 2. trimester av graviditeten.

#### **Spontanabort**

tap av foster før uke 24

#### **Prematur fødsel**

er definert som fødsel før uke 37. Tidlig prematur fødsel er fødsel før uke 33.

## **Lav fødselsvekt**

Fødselsvekt under 2500 gram

Behandling; all antimikrobiell behandling som er ment å behandle BV i svangerskapet

## **Inklusjonskriterier**

gravide i 1. eller 2. trimester med påvist asymptomatisk bakteriell vaginose som er randomisert til antimikrobiell eller placebo- behandling. Både uselekterte populasjoner av bakteriell vaginose og populasjoner med høy risiko for komplikasjoner er inkludert. Vi har også inkludert studier der gravide med BV er ei undergruppe av de som blir antibiotika-behandla. Studier som diskuterer økonomisk aspekter og neonatal morbiditet som endepunkt er inkludert, men relativt få studier diskuterer dette, så hovedfokus er på gestasjonsalder.

## **Ekklusjonskriterier**

Artikler som omhandlet bakteriell vaginose og komplikasjoner i svangerskapet relatert til genetikk ble ekskludert. Postnatale komplikasjoner som endometritt hos mor har blitt ekskludert.

## **Presentasjon av resultater**

Vi har presentert resultatene i tabellform, inndelt etter endepunkt og sortert etter behandlingsregimer. Endepunktene er inndelt etter prematur fødsel før uke 37, 34 og 32, samt lav fødselsvekt. Prematur fødsel er som nevnt definert som fødsel før uke 37, men det er hensiktsmessig å også se på tidlig prematur fødsel da dette gir økte komplikasjonsrater.

Studiene er heterogene med tanke på behandlingsregimer, og inndeling av resultatene i ulike regimer er således hensiktsmessig. Dette er også med bakgrunn i de ulike retningslinjene for behandling av BV i svangerskapet.

## **RESULTATER**

*se Tabell 1 – 9 i vedlegg*

### **Risiko relatert til mikrobiologi**

**Ugwumadu 2003** viser til at effekt av behandling synes å være best hos kvinner med høyest grad av BV (Nugent skår på 10); Av kvinner behandlet med clindamycin fødte 5.4% for tidlig eller hadde sen abort sammenlignet med 35.7 % i placebogruppen.

**Donder 2009:** vurderer konsekvensene av ubehandlet unormal vaginal flora hos kvinner før 14. gestasjonsuke i forhold til risiko for prematur fødsel. Diagnostikk ble gjort med våtpreparater gradert etter mengde Lactobacilli . Partiell BV ble definert som ”streker” av BV flora eller sporadiske clueceller blandet med annen flora, og full BV ble definert som granulær anaerob flora eller mer enn 20 % clueceller. Risikoen for prematur fødsel var høyere hos kvinner med intermediær skår enn de med full BV (OR for fødsel før uke 25; 3.3; 95% K.I. 1.3-8.0). Partiell BV var en signifikant prediktor for prematur fødsel både før 25 uker, 35 uker og 37 uker, mens full BV ikke viste signifikante resultater.



**Nelson 2009** – er en mikrobiologisk studie for identifisering av ulike BV-bakterier. Nelson viser til Fredricks et al som har identifisert flere nye BV-bakterier, og dessuten funnet at *Leptotrichia amnionii* og *Gardnerella* var assosiert med kronisk, residiverende og behandlingsresistent BV. Nelson fant i sin studie at høye nivå av *Gardnerella vaginalis* og lave nivå av *Lactobacillus crispatus* var predikerte spontan prematur fødsel (Nelson 2009)

Mithcell vurderer per oral versus vaginal behandling hos gravide med BV. Studien fokuserte effekt av antibiotika på ulike bakteriearter. Det ble funnet likeverdig effekt på baktieriekonsentrasjon, men per oral behandling hadde noe mindre effekt på enkelte bakteriearter (*Clostridium*-lignende bakterie (BVABI), *Leptotrichia* og *Sneathia*) Konklusjonen til Mitchell er at eradikering av bakterier ved BV i graviditeten er uavhengig av administrasjonsform (Mitchell 2009).

### **Effekt av alternative behandlingsregimer**

Hauth et al benyttet Metronidazol og Erytromycin som kombinasjonsbehandling av kvinner med økt risiko for prematur fødsel, det vil si at også kvinner som ikke fikk påvist BV ble inkludert. Resultatene ble i etterkant stratifisert for BV versus ikke BV ved inklusjon. (Hauth et al 1995). I behandlingsgruppen fødte 31% prematurt mot 49% i placebogruppen ( $p=0.01$ ). (Hauth 1995, diskutert i Cochrane-review av McDonald)

Okun har re-analysert data fra Hauth sin studie fra 1995 som kombinerte Metronidazole og Erythromycin og rapporterte redusert risiko for prematur fødsel <37 uker blant kvinner med høy risiko for prematuritet (RR 0.68, 95% K.I. 0.49-0.93%) (Okun 2005)

### **Innleggelse på intensivavdeling**

**McDonald** har i sin review gjort en subanalyse av hvorvidt behandling av BV med antibiotika gir færre innleggelser neonatal avdeling, blant annet basert på Ugwumadu og NICHD MFMU 2000-studien. Konklusjonen var at behandling av BV ikke forhindret innleggelse på intensivavdeling OR 1.11 (95% K.I. 0.87-1.41).

### **Økonomiske aspekter**

Larsson viser i sin studie til at et døgn opphold på intensivavdeling i Sverige koster ca 1000 euro per spedbarn, mens behandling per kvinne med Clindamycin er 3.30 euro. I følge deres beregninger ville behandling med Clindamycin spare samfunnet for 23 euro per behandlet kvinne. (Larsson 2006)

I Finland har Kekki undersøkt cost-effectiveness av screening og behandling av asymptomatiske gravide med lav risiko for prematuritet (3%). Studien hadde to armer, en med screening og behandling (Metronidazole og Clindamycin), og en uten screening. Gruppene ble så sammenliknet med hensyn til forekomst av prematur fødsel, perinatal infeksjon og post-partum komplikasjoner. Det var ingen forskjell i kostnad og forekomst av prematur fødsel mellom gruppene med og uten screening,

men i gruppen som ble screenet var det signifikant færre perinatale infeksjoner og post-partum komplikasjoner,

Deres konklusjon var at screening og behandling for BV hos gravide med lav-risiko ikke ga reduserte kostnader, men at en til samme utgiftsnivå ville få mer helse for pengene i form av færre peripartum infeksjoner og postpartum komplikasjoner. Kekki understreker at dette muligens ville være mer økonomisk nyttig i en populasjon med høyere forekomst av BV.

### **Negative effekter av behandling**

Vermeulen behandlet en uselektert populasjon av kvinner med økt risiko for prematur fødsel med vaginal antibiotika. Noe overraskende medførte denne behandlingen økt forekomst av neonatale infeksjoner. (diskutert av Ugwumadu 2003)

De fleste studiene har ikke redegjort for negative effekter av antibiotikabehandling. Der bivirkninger har vært dokumentert har disse ikke ført til store frafall i studien (Cochrane review, McDonald)

## **DISKUSJON**

Målsettinga med denne litteraturgjennomgangen er å redegjøre for om antibakteriell behandling av gravide med bakteriell vaginose reduserer risikoen for prematur fødsel, dødfødsel og lav fødselsvekt. Vi diskuterer dette i samme rekkefølge som resultatene er presentert, det vil si de ulike behandlingsregimene først og deretter de ulike endepunktene.

### **Effekt av antibiotikabehandling**

Litteraturgjennomgangen gir evidens for at antibiotika er effektiv behandling av bakteriell vaginose. Det er likevel noe uenighet om hvem som skal behandles og hva som er beste behandling med tanke på effekt eller forebygging av komplikasjoner i svangerskapet. Studiene som siste Cochrane review baseres på har nyttet ulike behandlingsregimer mot BV. Ulike antibiotika har ulikt antibakterielt spekter. Studiene som McDonald et al baserer sin review på (Tabell 2 ) har iverksatt behandling på til dels svært ulike tidspunkt i graviditeten.

Langtidseffekten av antibiotikabehandling for behandling av BV er i beste fall 80% (McDonald 2007). Ingen studier redegjør for kliniske kjennetegn ved de som får tilbakefall versus de som får mer langvarig effekt av behandling.

Til tross for at flere studier har vist god forebyggende effekt av komplikasjoner ved å behandle asymptomatisk BV i svangerskapet har flere reviews (Cochrane 2003 og 2007) ikke resultert i retningslinjer for behandling. De omtalte studiene er svært heterogene med hensyn til design, intervensjon og gjennomføring. Årsaken til de ulike behandlingsregimene er trolig uenighet i fagmiljøet internasjonalt om hva som er optimal behandling (se retningslinjer for behandling av BV i introduksjonen). Studiene vi har sett på har i liten grad redegjort for behandlingsvalg, og både diagnostikk og behandling preges av mangelfull standardisering.

**Metronidazol versus Clindamycin** – Begge er hyppig brukt i behandlingen av bakteriell vaginose og har sammenlignbare rater når det gjelder sanering. Clindamycin har noe bredere antibakterielt spekter med effekt både på anaerober og aerobes som streptokokker og gule stafylokokker. Metronidazole har ikke effekt på *Mobiluncus*, *Ureaplasma urealyticum* og *Mycoplasma hominis*, patogene organismer som er sentrale ved BV (Ugwumadu review 2007). Det har vært uklart om Clindamycin hindrer gjenoppretting av normal bakterieflora ettersom preparatet også har effekt på *Lactobacilli* som er en normalt forekommende vaginal bakterie. Imidlertid er også *Lactobacilli* som er tilstede ved BV kolonisert med bakterier som i seg selv kan gi residiv. (Ugwumadu review 2007).

**I) Clindamycin.** McDonald et al har i siste Cochrane review gjort subanalyser av Clindamycin som behandling av BV nettopp med tanke på om denne skulle ha en virkningsprofil som gir bedre beskyttelse mot komplikasjoner. Stratifiserte re-analyser av 6 studier med Clindamycin indikerer god effekt på behandling av BV, men ingen signifikant effekt på forebygging av prematur fødsel.

Studiene med Clindamycin som McDonald har inkludert er heterogene, mens de 4 studiene som er med i vår tabell (se Tabell 4) har alle diagnostisert ved hjelp av Nugent kriterier og behandlet før uke 20. Ugwumadu og Lamont fant begge signifikant reduksjon i forekomsten av prematur fødsel hos intervensjonsgruppa. I studien til Kiss et al var det reduksjon i prematur fødsel hos intervensjonsgruppa, men den statistiske assosiasjonen mellom Clindamycin- behandling og BV var ikke sterk. Reduksjonen skjedde hos kvinner både med candida-infeksjon og hos kvinner med normal flora som ikke fikk behandling. (Ugwumadu review 2007).

Larsson som brukte vaginalt Clindamycin mot BV i sin studie fant ingen signifikant effekt på forekomst av prematur fødsel før uke 37, men fant derimot at signifikant færre fødte før uke 33 i intervensjonsgruppa (OR=0.14 KI 95% 0.02-0.95). Behandling var også assosiert med lengre gestasjon (gjennomsnittlig 32 dager) for de som hadde dødfødsel eller prematur fødsel. Det var også signifikant færre i intervensjonsgruppa som hadde fødselsvekt under 2500 gram (p=0.01).

Når siste Cochrane review likevel konkluderer med at Clindamycin ikke har signifikant effekt på forebygging av komplikasjoner, er dette basert på tilleggsstudier av Guaschino (2003), Joesef (2003) og Kekki (2004).

Larsson har ikke inkludert Kekki i sin argumentasjon for at tidlig intervensjon har preventiv effekt på komplikasjoner. Muligens er det pga en spontan resolusjonsrate i kontrollgruppa på 34% som er høyere enn funnet i andre studier som indikerer konfunderende faktorer i intervensjonsopplegget.

Kiss sin studie kan kritiseres for metodologiske svakheter. Randomisering til behandling ble gjort på en uselektert populasjon av gravide med ukjent BV-status, og subanalyse av kvinner med BV gjort i etterkant (McDonald review 2007). En annen metodologisk skavank som svekker troverdigheten er at analysen har utelatt ”intention-to-treat” prinsippet.

**II) Metronidazole.** Okun har i sin review gjort egne subanalyser på Metronidazole og forebygging av komplikasjoner. Her ble det ikke funnet signifikant effekt på forebygging av komplikasjoner (Okun 2005).

Det er ikke gjort separate subanalyser av Metronidazole og komplikasjoner i siste Cochrane review, men det er verdt å merke seg at også her er det store forskjeller mellom studiene. McDonald har i siste Cochrane review inkludert sin egen studie fra 1997. Her ble intervensjonsgruppa behandlet med 400mg Metronidazole 2 ganger daglig i 2 dager i gestasjonsuke 24, og igjen i uke 29 dersom fortsatt unormal flora. Ugwumadu karakteriserer dette behandlingsregimet som utilstrekkelig og lite utprøvd. 60% av kvinnene måtte få gjentatt behandling (McDonald1997).

Intervensjonsstudiene med de mest brukte preparatene har benyttet ulike dosering. Mangelen på standardisering av studiene gjør det vanskelig å trekke sikre konklusjoner.

### **Vaginal versus per oral behandling**

Studiene på effekt av antimikrobiell behandling av BV i svangerskapet har i tillegg til ulike preparater også ulik administrasjonsform.

Siste Cochrane review av McDonald et al gjorde stratifiserte analyser av antibiotika per os versus intravaginal antibiotika. Effekten av per os og vaginal behandling viste seg å være likeverdig (OR 0.15, 95% K.I. 0.13-0.17 mot OR 0.27, 95% K.I. 0.21-0.35), men ingen studier hadde direkte sammenligning av per oral mot intravaginal antibiotika og Clindamycin mot placebo. Vi har heller ikke klart å finne enkeltstudier publisert etter at denne review-artikkelen ble publisert som sammenligner disse to administrasjonsmåtene direkte.

Det har tidligere blitt stilt spørsmåltegn ved om vaginal antibiotika er tilstrekkelig behandling av bakteriell vaginose. Ugwumadu (2003) hevdet at Clindamycin gitt oralt gir bedre effekt enn vaginal administrasjon. Et av hans argumenter er at litteraturen viser at BV tidlig i svangerskapet gir økt risiko for alvorlige komplikasjoner, ergo haster det å modifisere eventuelt redusere risikoen (Ugwumadu 2003). Ugwumadu viser i 2007 til 2 studier der vaginal Clindamycin i graviditeten eradikerte BV, men uten å reduserte risikoen for prematuritet. Den mulige forklaringen som blir presentert er at vaginal antibiotika ikke i samme grad vil kunne nå intrauterint og påvirke den subkliniske endometriten som er assosiert med BV-relaterte komplikasjoner i svangerskapet (Ugwumadu 2006).

Per oral og vaginal behandling har vist seg likeverdig når det gjelder gjenopprettelse av normal lactobacilli-flora (Livengood 2009)

Lamont og Kiss er av de nyeste studiene på BV i svangerskap og har vist god effekt av monoterapi med vaginal Clindamycin mot BV. Fordelen med vaginal behandling er høyere konsentrasjon av antibiotika lokalt. Muligens ville tidlig nok behandling lokalt kunne hindre ascenderende inflammasjon til endometriet og således avbryte hele kaskaden?

### **Alternative behandlingsregimer**

Noen studier har ikke benyttet Metronidazole eller Clindamycin. Studien til Hauth et al fra 1995 benyttet en kombinasjon av 2 antimikrobielle midler. Hauth fant

signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppa og kontrollgruppa hos kvinner med BV og høy risiko for prematur fødsel (31% vs 49%,  $p=0.006$ ). (Hauth 1995). Dette synes å støtte Donders rapport som hevder at Metronidazole alene ikke har bredt nok spekter til å forebygge komplikasjoner. Imidlertid kan studier som inkluderer flere preparater vanskelig trekke noen konklusjoner om hvilket preparat som hadde effekt.

Ugwumadu understreker i sin review at Erythromycin og Ampicillin ikke har effekt mot BV patogener som Mobiluncus, Ureaplasma og Mycoplasma (Ugwumadu). Et framtidig behandlingsregime som både er effektivt og kostnads-effektivt vil kreve studier som har et design som gjøre det mulig å vurdere den separate effekten eller tilleggseffekten til hvert enkelt medikament. Slike studier burde undersøke tilleggseffekten av nye behandlingsregimer på toppen av beste behandlingsregime per dato. Det er nødvendig med studier som sammenligner gamle og nye behandlingsregimer (head-to-head analyser).

### **Intermediær flora – en egen kategori?**

Intermediær flora, definert som Nugent skår 4-6 ble også inkludert i to av studiene i siste Cochrane review; Lamont og Ugwumadu I siste Cochrane review ble unormal flora analysert separat og behandling av dette viste seg å ha signifikant effekt på prematuritet ( $n=894$ . OR 0.51, 95% K.I. 0.32-0.81).

Dette er interessant sett i lys av Donders studie fra juni 2009 der man fant at partiell BV ga økt risiko for prematur fødsel, men ikke full BV. Dette kan være noe av forklaring på manglende preventiv effekt på komplikasjoner ved behandling med Metronidazol, da denne har vist best resultater på behandling av full BV.

Donders anbefaler studier som fokuserer på behandling av intermediær flora. Muligheten for gjennomføring av en slik studie kan problematiseres da det også er påvist økt neonatal infeksjonsrate ved behandling av kvinner med normal flora (Ugwumadu). Dersom diagnostisering av intermediær flora ikke har høy nok spesifisitet eller at sannsynligheten for spontan resolusjon er så høy som antydnet vil risikoen for feilaktig behandling av kvinner normal vaginalflora være tilsvarende høy?

### **Behandling og gestasjonsalder**

Ugwumadu anbefaler at behandling av unormal flora (BV eller intermediær flora) bør iverksettes tidlig i andre trimester, helst før 16. svangerskapsuke (Ugwumadu 2007).

De 5 studiene i siste Cochrane review som påbegynte behandling før uke 20 alle viste signifikant reduksjon av fødsel før uke 37 (Kekki 1999, Kiss 2004, Lamont 2003, Morales 1994, NICHD MFMU 2000). Kekki fant ikke effekt på prematuritet, men på perinatale komplikasjoner. Ingen av disse studiene var store nok til at en kunne gjøre stratifiserte analyser av tidlig versus sein behandling. For å komme videre med denne problemstillinga trengs det store studier som sammenligner tidlig versus sein behandling av BV i svangerskapet.

Et problem er at det ofte er spontan resolusjon før antibiotikabehandlinga blir satt i gang. Denne forsinkelsen i igangsetting av behandling kan virke inn på det negative

totalresultatet på effekt av antibiotika på BV for å forebygge komplikasjoner i svangerskapet.

### **Betydning av behandling tidlig i svangerskapet**

Cochrane review 2007 har re-analysert data fra to studier som behandlet unormal flora tidlig i 2. trimester (Lamont 2003 og Ugwumadu 2003). Resultatet viste signifikant reduksjon i prematur fødsel før 37 uker, men inklusjon av disse to studiene i en metaanalyse endret ikke det totalt sett negative bildet som tidligere, relativt store studier hadde vist med tanke på effekt av behandling i forhold til prematur fødsel som endepunkt.

Ugwumadu (review 2007) presenterer en metaanalyse av fire studier med Clindamycinbehandling av unormal flora tidlig i svangerskapet (Lamont, Ugwumadu, Larsson og Kiss). Totalt 2011 kvinner ble inkludert, 1011 fikk Clindamycin, mens 999 fikk placebo. Det var en signifikant reduksjon i tilfeller av prematur fødsel hos intervensjonsgruppa; 25 av 1011 mot 80 av 999 i placebogruppa (OR 0.54, 95 % KI 0.37-0.78). Number needed to treat for å unngå en prematur fødsel var 29. Tre av de fire studiene evaluerte effekten av behandling av før uke 24.

Sammenlignet med placebo eller ingen behandling, var Clindamycin terapi assosiert med en reduksjon i risiko for sen abort med opp til 80 %.

Disse studiene støtter hypotesen om at tidlig antibiotikabehandling i graviditeten er av verdi for forebygging av komplikasjoner, sannsynligvis viktigere enn behandlingsregime eller type antibiotika. I følge siste Cochrane review varierer tidspunkt for start av behandling i de ulike studiene fra tidlig i 2. trimester til så sent som uke 28 i svangerskapet. Dette kan forklare noe av det totalt sett negative resultatet på forebygging av komplikasjoner som blir presentert i siste Cochrane review.

### **Valg av endepunkt**

Et fellestrekk ved studiene er at gestasjonsalder brukes som endepunkt. Dette kan problematiseres. Antibiotika kan gi positive effekter på miljøet in utero og således utfallet for mor og barn uten å øke gestasjonsalder. På den andre siden kan lengre gestasjonsalder være negativt dersom dette skjer mot en bakgrunn av chorioamnionitt. Studier på kaniner har vist at antibiotikabehandlet chorioamnionitt med påfølgende forlenget gestasjonsalder var assosiert med lesjoner i hvit substans. Det er imidlertid ikke dokumentert at dette var forårsaket av chorioamnionitt alene eller kombinasjonen av chorioamnionitt og forlenget gestasjonsalder pga antibiotikabehandling (Brocklehurst 1999)

Muligens burde endepunktet gestasjonsalder erstattes med perinatal mortalitet og morbiditet da det er dette som har store sosiale og økonomiske konsekvenser, både på individ- og samfunnsnivå.

**Prematur fødsel før uke 37** er definert som primært endepunkt i flere studier. Cochrane review fra 2009, Ugwumadu review 2007, Larsson et al 2006 konkluderer med at behandling ikke påvirker dette endepunktet, og heller ikke hos kvinner som tidligere har født prematurt (Tabell 6).

Det kan stilles spørsmålsteget ved om fødsel før uke 37 er et nyttig endepunkt i denne sammenhengen, ettersom komplikasjonene er mye mer alvorlige ved lavere gestasjonsalder.

Neonatale komplikasjoner er hovedsakelig assosiert med fødsel før 33 fullgatte svangerskapsuger (Larsson 2006). I Storbritannia blir 90 % av disse barna overflyttet til spesialavdelinger for premature, mot kun 14 % av barna som blir født ved uke 37.

Flere store studier finner ingen effekt på fødsler før 34. uke, heller ingen effekt hos kvinner som tidligere har født for tidlig (Cochrane review 2009, Ugwumadu review 2007). Cochrane review 2009 og Ugwumadu review 2007 finner heller ingen effekt på fødsler før 32. uke.

Larsson et al 2006 fant at behandling var assosiert med 32 dager lengre gestasjonstid hos de for tidlig fødte barna. Dette mener forfatterne har større klinisk betydning enn insidensen av prematur fødsel. Larsson et al 2006 fant at bare 1 av 11 kvinner i behandlingsgruppen versus 5 av 12 i kontrollgruppen fødte før 33 fullførte uker av svangerskapet.

I Sverige blir 71 % av de premature født ved uke 35-36 og kun 1 % blir født før uke 33. Dersom man skulle bruke svært tidlig fødsel som primært endepunkt i studier med randomisert behandling måtte man ha stor populasjon. Med forekomst på svært tidlig født på 1%, vil en måtte undersøke en tilsvarende stor gruppe for å vise halvering av denne risikoen til 0.5% (Larsson 2006)

### **Lav fødselsvekt (< 2500 gram)**

Det er vist at BV i svangerskapet disponerer for lavere fødselsvekt, selv om barnet er født til termin. Svare et al fant at gjennomsnittlig fødselsvekt var signifikant lavere hos nyfødte barn av kvinner med BV sammenlignet med kvinner uten BV; 3408 gram versus 3511 gram,  $P < 0.01$ , studie med 3540 kvinner, 16 % prevalens BV, 5.2 % tilfeller av for tidlig fødsel) (Svare 2006). Slik kan BV ved prematur fødsel disponere for høyere morbiditet; BV disponerer for prematur fødsel og har en negativ effekt på fødselsvekt uavhengig av gestasjonsalder. Lav fødselsvekt regnes som del av definisjonen på prematur fødsel, da dette er en viktig prediktor for videre forløp i neonatal perioden.

De nyeste review-artiklene finner ingen forskjell på behandling og placebo i forhold til insidensen av lav fødselsvekt (Cochrane review 2009, Ugwumadu review 2007). Larsson et al (2006) hadde lav fødselsvekt som sekundært endepunkt og fant at signifikant færre nyfødte hadde fødselsvekt under 2500 gram ( $p=0.01$ ). Lamont et al (2003) fant ingen signifikant effekt av behandling sett i forhold til lav fødselsvekt, svært lav fødselsvekt (< 1500 gram), eller dødfødte barn

Guaschino et al (2003) fant at 6.1 % i behandlingsgruppen fødte barn med lav fødselsvekt sammenlignet med 13.7 % i kontrollgruppen ( $p=0.32$ ), det vil si ikke signifikant forskjell. Denne studien inkluderte imidlertid kun 100 kvinner og det er vanskelig å trekke konklusjoner basert på dette

### **Intervensjon på høy versus lav risiko**

En velkjent epidemiologisk problemstilling er hvorvidt intervensjon skal skje på selekterte høyrisiko-grupper eller hele populasjonen med påvist risikofaktor. De amerikanske retningslinjene anbefaler ikke screening for BV hos gravide kvinner med

lav risiko for prematur fødsel. Det påpekes videre at det er usikker evidens for verdien av å intervensere på kvinner som har høy-risiko, men som er asymptomatiske med tanke på forebygging av prematur fødsel. De norske retningslinjene viser til at BV hos gravide med høy risiko for prematur fødsel bør behandles.

De fleste studiene som har vurdert systemisk antibiotikabehandling av BV hos kvinner med høy risiko for prematur fødsel har vært for små til å danne grunnlag for generalisering eller kliniske retningslinjer.. De siste årene er det imidlertid gjort større studier som gir evidens for effekt av behandling hos høy-risiko grupper. Ugwumadu et al (2003) fant at Clindamycin var assosiert med reduksjon av spontane premature fødsler og sene aborter både hos gravide med høy risiko for komplikasjoner og de som ikke tidligere hadde født for tidlig. Siste Cochrane review fant at antibiotikabehandling ved asymptomatisk BV var assosiert med en statistisk signifikant reduksjon av risiko (OR 0.14 95% KI 0.05-0.38) for spontanruptur av membraner før fødsel for kvinner som tidligere har hatt prematur fødsel (Cochrane review 2007).

Den forebyggende effekten av å behandle BV hos kvinner som tidligere har født prematurt er god. Det betyr at nytten av sekundærprofylakse er rimelig godt dokumentert. Derimot har intervensjon på en populasjon med BV, men uten tidligere svangerskapskomplikasjoner ikke vist tilsvarende effekt. Nyttene av å intervensere på risikofaktoren BV isolert mangler dokumentasjon, selv om BV er statistisk assosiert med komplikasjoner i svangerskapet. Prematur fødsel er en alvorlig komplikasjon med store individuelle og samfunnsmessige konsekvenser. Målet må derfor være å modifisere risikofaktorer før komplikasjoner forekommer, det vil si primærprofylaktiske tiltak.

### **”Self-Care” program for gravide**

Hvorvidt det er holdepunkter for massescreening og behandling av lav-risiko kvinner er et stadig tilbakevendende spørsmål i artiklene vi har gjennomgått.

Ved institutt for perinatal medisin i Berlin har forskere diskutert tiltak som kvinner selv kan iverksette for å motvirke for tidlig fødsel. De fleste gravide kvinner følges opp med svangerskapskontroller hver 4. uke av jordmor, allmennlege eller gynekolog. Dette er et ”gjør-det-selv” screening-program, der gravide undersøker egen utflod hver 3.-4. dag. Diagnosen kan dermed stilles tidlig, og behandling starte umiddelbart.

Normal pH ved vaginalåpningen er 4.0 til 4.4, mens et mer basisk miljø indikerer redusert antall laktobaciller som igjen kan være forløper til, eller starten på en infeksjon. ”CarePlan VpH” testhanske er utviklet for å måle vaginal pH. Målingen kan gjøres når som helst på dagen og hansken er lett å bruke. Fargen på hansken sammenlignes med en teststrip som viser fargeskala med tilsvarende pH verdi. Dersom pH er for høy skal testen gjentas etter noen timer eller vente til neste dag. Er pH vedvarende høy, skal man kontakte lege. Det er forslått at kvinner skal måle vaginal pH fra starten på svangerskapet til tidligst uke 34, og aller helst ut hele svangerskapet.

Siden 1993 har over 10 000 kvinner i Tyskland deltatt i dette programmet.

U. Hoyme og medarbeidere fant signifikant lavere rate av prematurt fødte barn i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen: henholdsvis 8.1 % i intervensjonsgruppen mot 12.3 % i kontrollgruppen ( $p < 0.05$ ,  $n=2341$ ). Dessuten fant



man lavere forekomst av tidlig prematur fødsel før uke 32 (0.3 % versus 3.3 %). Den tilsvarende prosentandelen med membran-ruptur var 22.8 og 30.8 ( $p < 0.001$ )

### **Økonomiske aspekter.**

Felleskatalogen oppgir at Clindamycin vaginalkrem (Dalacin) koster 167 kr (en tube 40 g, 7 engangsapplikatorer), evt 197 kroner for 3 vagitorier.

Larsson angir at behandling per kvinne med Clindamycin koster 3.30 euro. Til sammenligning koster et døgn på intensivavdeling i Sverige ca 1000 euro per spedbarn. I tillegg viser studien at antall dager spedbarnet trengte intensivbehandling var 70 dager i intervensjonsgruppen sammenlignet med 223 dager i kontrollgruppen, en differanse på 153 dager. Disse tallene viser tydelig hvilke kostnadmessige besparelser behandling vil kunne gi.

Larsson sammenligner kostnadene forbundet med tidlig screening og behandling av de 9000 kvinnene i studien, med kostnader relatert til intensivbehandling, og beregner at det offentlige helsevesenetet i Sverige vil spare 23 euro per kvinne, det vil si 211 000 euro for kvinnene inkludert i studien. Ser man på Sveriges befolkning som helhet, vil dette gi offentlige helsebesparelser på 2 300 000 euro per år, inkludert kostnader forbundet med sekveler etter prematur fødsel.

### **Hvilke videre studier trenger vi?**

Det som kommer tydeligst frem av litteraturen er et behov for flere studier med behandling tidlig i svangerskapet. Tidlig intervensjon forutsetter screening ved første svangerskapskontroll, og tida fra screening til igangsatt behandling må minimeres. Det er ønskelig med et stort multisenter studie med klinisk signifikante endepunkt, standardisert diagnostisering, behandlingsregime og oppfølging.

De skandinaviske landene har standardisert og nærmest kun offentlige svangerskapskontroller og burde dermed være ideelle for å studere denne problemstillinga; man får en uselektert populasjon med mulighet for tidlig intervensjon.

Et fellestrekk ved mange studier er fokus på screening og randomisert behandling for å finne en eventuell redusert komplikasjonsrate. Kanskje er dette å foregripe begivenhetene. Noen av de nyeste publikasjonene (Donders 2009, Mitchell 2009, Nelson 2009) identifiserer spesifikke mikrobiologiske kriterier som indikerer risiko for prematur fødsel og mer spesifikt nedslagsfelt for ulike antibiotika. Det trengs flere studier som identifiserer patofysiologiske mekanismer, det vil si *hva* ved BV som gir denne økte risikoen for komplikasjoner og hvilket antimikrobielt regime som har effekt på nettopp dette. Nelson peker på at identifisering av spesifikke risikoprofiler for de ulike BV-assosierte bakteriene er nødvendig for å utvikle behandlingsregimer som kan forebygge komplikasjoner. Dessuten mangler studier som identifiserer risikofaktorer for residiv av BV etter antimikrobiell behandling. Før et eventuelt kostbart og til dels invasivt screeningprogram kan gjennomføres må evidensgrunlaget på mikrobiologisk nivå konsolideres.

## Litteratur, alfabetisk etter forfattere

1. Brocklehurst PV. Infection and preterm delivery. *BMJ* 1999;[318](#):548-9
2. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:179-82
3. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G. Predictive value of preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009;116:1315-24
4. Guaschino S, Ricci E, Franchi M, Del Frate G. Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent pre-term delivery: a randomized trial. *European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology* 2003;110: 149-52
5. Hauth J, Goldenberg R, Andrews W: Reduced Incidence of preterm delivery with Metronidazole and Erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995;333:1732-6
6. Hoyme U, E.Saling. Efficient prematurity prevention is possible by pH-self measurement and immediate therapy of threatening ascending infection. *Eur J Obst & Gynecol and Reproductive Biology* 2004;-115(2):148-53
7. Joesoef MR, Schmid G. Bacterial vaginosis. *BMJ Clinical Evidence* 2005
8. Kekki M, Kurki T, Kotomäki T. Cost-effectiveness of screening and treatment for bacterial vaginosis in early pregnancy among women at low risk for preterm birth. *Acta Obst Gyn Scandinavia* 2004;-83:27-36
9. Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomized controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004;329:371
10. Lamont RF, Duncan S, Mandal D. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *The American College of Obst and Gyn* 2003;-101(3):516-22
11. Larsson PG, Fåhraeus L, Carlsson B – Late miscarriage and preterm birth after treatment with Clindamycin: A randomised consent design study according to Zelen. *BJOG* 2006;113:629-37
12. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:752-8
13. Livengood C; Bacterial vaginosis: an overview for 2009. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2(1):28-37
14. Morales WJ. Effect of Metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled double blinded study. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:345-9
15. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, Jolley PT, Harvey JA, Bof A, McDonald PJ. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1391-7
16. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A: Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy: Review. *Cochrane* 2007: Issue 3
17. Mitchell CM, Hitti JE, Agnew KJ, Fredricks DN. Comparison of oral and vaginal metronidazole for treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: impact on fastidious bacteria. *BMC infect dis* 2009;-9:89

18. Nelson DB, Hanlon A, Hassan S et al. Preterm labor and bacterial vaginosis-associated bacteria among urban women. *J Perinat Med* 2009;37:130-4
19. Carey J, Klebanoff M, Hauth JC et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2000;342:534-40
20. Nugent RP, Krohn MA, Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 9:297-301
21. Okun N, Gronau K, Hannah M. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2005;105:857-68
22. Saling E, Lüthje J, Schreiber M. Self-care-program for pregnant women. [www.saling-institut.de/eng/04infoph/01allg.html](http://www.saling-institut.de/eng/04infoph/01allg.html)
23. Sangkomkarn US, Lumbiganon P. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Review Cochrane* 2008: issue 2.
24. Smart S, Singal A, Mindel A: Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect* 2004; 80:58-62
25. Svare JA, Schmidt H, Hansen BB. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG* 2006;113:1419-25
26. Tebes C, Lynch C, Sinnott J: The effect of treating bacterial vaginosis on preterm labour. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003;11:123-9
27. Thinkhamrop J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy: RHL commentary (last revised: 4 July 2007). *The WHO Reproductive Health Library*; Geneva: World Health Organization.
28. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:983-8
29. Ugwumadu A: Role of antibiotic therapy for bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21:391-402
30. US Preventive Services Task Force. Screening of bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2008; 148:214-9
31. Wilson JD, Shann SM, Brady SK et al. Recurrent bacterial vaginosis: the use of maintenance acidic vaginal gel following treatment. *Int J STD AIDS* 2005;11:736-8

USA retningslinjer for behandling av BV:  
 Dept. of health and human services Centers for disease control and prevention guidelines 2006. ;  
[www.cdc.gov/std/treatment](http://www.cdc.gov/std/treatment)

Britiske retningslinjer for behandling fra National guideline clearinghouse;

[http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc\\_id=11602&nbr=6014](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=11602&nbr=6014)

Fra Forskningsrådets nettsider Forskningradet.no;

[http://www.forskningsradet.no/bibliotek/publikasjoner/mh\\_konsrapp\\_13/konsrapp13-07.html](http://www.forskningsradet.no/bibliotek/publikasjoner/mh_konsrapp_13/konsrapp13-07.html)

Fra Helse og omsorgsdepartementets nettsider St.meld. nr. 12 (2008-2009);

<http://www.regjeringen.no/nn/dep/hod/Dokument/Proposisjonar-og-meldingar/Stortingsmeldingar/2008-2009/stmeld-nr-12-2008-2009-/2/1.html?id=545614>