

## Asymptomatische bacteriële vaginose in de zwangerschap

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 randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:983-8.

Duiding: H. Verstraelen, M. Temmerman



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Leidt behandeling van asymptomatische verstoorde vaginale flora en bacteriële vaginose vroeg in het tweede zwangerschapstrimester met clindamycine per os tot een reductie van het optreden van laattijdige miskraam en vroeggeboorte?

#### Achtergrond

Vroeggeboorte is de belangrijkste oorzaak van perinatale sterfte en morbiditeit, prenataal verworven handicap en ontwikkelingsstoornissen op kinderleeftijd. Vroeggeboorte (<37 weken) en laattijdige miskraam (13-24 weken) zijn sterk gecorreleerd met bacteriële vaginose en verstoring van de vaginale flora tijdens de zwangerschap<sup>1</sup>.

#### Bestudeerde populatie

In twee Britse centra werden 11 189 zwangere (12-22 weken) vrouwen uitgenodigd voor screening. Aan de 6 120 zelf afgenomen vaginale stalen werd een Nugent-score toegekend: 5 380 vrouwen (87,9%) hadden normale flora (Nugent-score 0-3) of een onbruikbaar staal, 740 vrouwen (12,1%) hadden een verstoorde flora (Nugent-score 4-6) of bacteriële vaginose (Nugent-score 7-10). Van de 740 zwangere met verstoorde flora werden er 246 voor randomisatie uitgesloten op basis van de exclusiecriteria: symptomatische bacteriële vaginose, meerlingzwangerschap, leeftijd <16 jaar, maternaal systemisch lijden, afwijkingen van cervix of uterus, spontane miskraam en foetale congenitale afwijking. De geïncludeerde vrouwen waren gemiddeld 28,5 (SD 5,5) jaar oud en de gemiddelde zwangerschapsduur was 15,6 (SD 2,6) weken in de behandelingsgroep en 15,7 (SD 2,6) weken in de controlegroep. De obstetrische voorgeschiedenis was niet significant verschillend in beide groepen.

#### Onderzoekopzet

De 494 zwangere met asymptomatische verstoorde flora werden dubbelblind gerandomiseerd in een behandelingsgroep (tweemaal daags 300 mg clindamycine gedurende vijf dagen) (n=249) en in een controlegroep (identieke placebocapsules) (n=245). De power om een absolute risicoreductie van 9% in de primaire uitkomstmaat te kunnen waarnemen, was

90%. Tijdens de follow-up werden verloskundige gegevens opgespoord in de ziekenhuisdossiers.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was laattijdige miskraam (13-24 weken) of vroeggeboorte (24-37 weken). Secundaire uitkomstmaten waren zwangerschapsduur bij geboorte, geboortegewicht en opname op een afdeling neonatale intensieve zorgen. Analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

#### Resultaten

Vrouwen behandeld met clindamycine hadden een significant lager aantal laattijdige miskramen en spontane vroeggeboorten dan vrouwen in de placebogroep (13/244 of 5,3% versus 38/241 of 15,8%). Dit resulteerde in een ARR van 10,4% (95% BI 5,0-15,8; p=0,0003) met een NNT van 10 (95% BI 6-20). Er waren geen significante verschillen voor de secundaire uitkomsten. Er was evenmin een significant verschil in het optreden van nevenwerkingen (gastro-intestinaal, huiduitslag, vulvovaginale candidiasis, keelirritatie, hoofdpijn).

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat behandeling met clindamycine per os bij niet-geselecteerde zwangere vrouwen met verstoorde vaginale flora of bacteriële vaginose zonder symptomen aan het begin van het tweede zwangerschapstrimester, resulteert in een significante vermindering van het aantal laattijdige miskramen en spontane vroeggeboorten.

#### Financiering

De studie werd gefinancierd door de 'National Health Services' (NHS Executive London, Research and Development Programme). Clindamycine en placebo werden gratis ter beschikking gesteld door Pharmacia-Upjohn Pharmaceuticals.

#### Belangenvermenging

Eén van de auteurs (PH) ontving vergoedingen voor lezingen, expertises, bijwonen van congressen en deelnemen aan klinische studies van Osmetech, 3M en Pharmacia-Upjohn.

## BESPREKING

### *Methodologische beperkingen*

De studie was methodologisch goed opgezet: geblindeerde randomisatie, dubbelblind en een power van 90%. Methodologische tekortkomingen van de studie zijn eerder beperkt en betreffen onder meer: gebrek aan power om een significant effect op de secundaire uitkomstmaten aan te tonen en zeker ook het feit dat het harde eindpunt een gecombineerde uitkomstmaat is (vroeggeboorte én laattijdige miskraam). De omvang van de studie laat niet toe een significant effect op vroeggeboorte alleen aan te tonen.

### *Andere studies*

Gelet op de goed gedocumenteerde associatie tussen bacteriële vaginose in de vroege zwangerschap en vroeggeboorte<sup>1</sup>, lijkt behandeling van bacteriële vaginose met lokale of systemische antibiotica tijdens de zwangerschap een voor de hand liggende interventie ter preventie van vroeggeboorte. Toch kon men in een recente Cochrane Review geen significante reductie van het aantal vroeggeboorten vaststellen door behandeling van bacteriële vaginose. Er zijn echter wel beperkte aanwijzingen voor een gunstig effect bij vrouwen met in het verleden een ongunstige zwangerschapsuitkomst<sup>2,3</sup>. De interventiestudie van Ugwumadu is dan ook de eerste die een significant effect op vroeggeboorte aantoont door behandeling van asymptomatische verstoorde vaginale flora in de vroege zwangerschap. Ze verschilt dan ook in meerdere opzichten van eerdere studies. Het is de eerste RCT met een korte perorale kuur van clindamycine. Van de tien RCT's opgenomen in de Cochrane Review waren er vijf met metronidazol per os en één met amoxicilline per os, één met metronidazol intravaginaal en drie met clindamycine intravaginaal. In

deze studie was de gemiddelde zwangerschapsduur bij behandeling 15,6 weken. In slechts drie van de tien in de Cochrane Review opgenomen RCT's, werd met screening gestart vóór zestien weken. Een vroege behandeling is meer in overeenstemming met de huidige pathofysiologische inzichten, namelijk dat bacteriële vaginose in de vroege zwangerschap geassocieerd is met subklinische endometritis, hetgeen mogelijk interfereert met een normaal zwangerschapsverloop en een gezonde ontwikkeling van de foetus. Daarbij werden zowel patiënten met intermediaire flora (Nugent-score 4-6) als met bacteriële vaginose (Nugent-score 7-10) geïnccludeerd en stelden men vast dat het behandelingseffect positief gecorrigeerd was met de graad van verstoring.

### *Number Needed to Screen*

Behandeling is volgens de Kaplan-Meier schatting effectief voor vroeggeboorten bij 33-36 weken en zowel bij vrouwen met als zonder voorgeschiedenis van eerder ongunstige zwangerschapsuitkomst. De NNT in deze studie is 10 (95% BI 6-20); dat wil zeggen dat om één vroeggeboorte of late miskraam te voorkomen, tien vrouwen met clindamycine moeten worden behandeld. Als we daarbij in rekening brengen dat men na screening van 6 120 vrouwen 740 staaltjes (prevalentie 12%) met asymptomatisch verstoorde flora vond, komen we tot een NNS (Number Needed to Screen) van 120 (10 x 12). In deze populatie betekent dit dat om één laattijdige miskraam of vroeggeboorte te voorkomen, 120 vrouwen gescreend moeten worden op verstoorde vaginale flora en dat alle vrouwen die positief screenen behandeld moeten worden. Deze NNS is van belang voor een kosten-effectiviteitsanalyse.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat een kortstondige orale behandeling met clindamycine de kans op een laattijdige miskraam of een vroeggeboorte reduceert bij zwangere vrouwen bij wie, op basis van een eenvoudige screeningstest, in de vroege zwangerschap een verstoorde vaginale flora en bacteriële vaginose wordt vastgesteld. De bevindingen van deze studie moeten worden bevestigd in grotere multicenter studies, alvorens men een 'screen-and-treat'-houding kan implementeren in de prenatale zorg<sup>4</sup>.

## Literatuur

1. 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.
2. McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J, Vigneswaran R. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, et al. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:752-8.
4. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 31, October 2001. *Obstet Gynecol* 2001;98:709-16.