



Bakteriell vaginos och förtidsbörd

Screening – Pro/Con

Ulla-Britt Wennerholm
Perinatalmedicinskt Centrum,
Avd för Obstetrik och Gynekologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

SFOG veckan, Skövde, 2008



Bakgrund

- Prevalens av bakteriell vaginos (BV) hos gravida
9-23% (Goldenberg 1996, 1998, Hillier 1992,1995, Meis 1995, Pastore 1999)
- BV är associerat med en ökad risk för prematurbörd <37 v (x 2), (men ej för prematurbörd < 34 v eller <32 v), sent missfall (x 6), maternella infektioner (x 2). Ingen skillnad om screening utförs < 20 v eller > 20 v (Leitich 2007)
- Screening test (Amsels kriterier eller Nugent score) kan upptäcka BV (sensitivitet 62-97%, specificitet 66-95%) (AHRQ 2001)
- Effekt av behandling (BV pos efter beh: 22% vs 63%) (Cochrane 2007)
- Spontan utläkning förekommer i upp till 50% (Hay 1994. Klebanoff 2004)
- **Behandling leder till bättre graviditetsutfall?**



BV och graviditet

Symtom

Ej symtom

Behandla

Alla

**Hög risk
(tidigare
prematurbörd
eller sent missfall)**

Screena / behandla?

Ej screena?

Screena / behandla?

Ej screena?

Gradering av evidensstyrka

enligt SBU:s kriterier



1 Starkt vetenskapligt underlag	2 Måttligt starkt vetenskapligt underlag	3 Begränsat vetenskapligt underlag	4 Otillräckligt vetenskapligt underlag
Minst 2 studier med högt bevisvärde eller god systematisk översikt	1 studie med högt bevisvärde + minst 2 studier med medelhögt bevisvärde	Minst 2 studier med medelhögt bevisvärde	Annat underlag

Systematiska översikter och meta-analyser av randomiserade kontrollerade studier

- Asymtomatiska gravida BV pos kvinnor, screenade för BV vid rutinbesök på MVC
 - Låg risk: Ej tidigare prematurbörd eller riskfaktorer för prematurbörd)
 - Alla (inkl. låg och hög risk)
 - Hög risk: Tidigare spontan prematurbörd (PTL eller PPRROM) eller sent missfall
 - Intervention: Antibiotika versus placebo/ingen behandling
 - "Outcome": Prematurbörd (spontan, iatrogen), PPRROM, låg födelsevikt, sen abort, postpartuminfektion, neonatal sepsis, neonatal morbiditet, peri/neonatal död
-

Fråga 1:

- Är det någon skillnad mellan en BV screenad grupp och icke BV screenad grupp?
 - Inga randomiserade kontrollerade studier finns som jämfört gravida asymtomatiska kvinnor som screenats respektive som inte screenats för BV
-

Fråga 2:

- Kan screening och behandling av BV hos ALLA asymtomatiska gravida kvinnor leda till färre komplikationer såsom prematurbörd och låg födelsevikt?
-

Prematurbörd < 37 veckor

Meta-analys	År	Antal studier	Antal pat	OR/ARR (95% CI)	Heterogenitet p-värde
Nygren (AHRQ)	2008	14	5891	-0.019 (-0.56 - +0.018)* 0.006 (-0.009 - +0.022)	NS NS
McDonald (Cochrane)	2007	15	5888	0.91 (0.78-1.06)	0.0005
Varma	2005	14	6188	0.81 (0.62-1.04)	0.0001
Okun	2005	11	6052	0.93 (0.70-1.22)	0.001
Riggs & Klebanoff	2004	11	4961	0.89 (0.66-1.20)	0.007
Leitich	2003	10	3969	0.83 (0.57-1.21)	0.02
Guise	2001	4	3209	0.001 (-0.017 - +0.019)	NA

*låg risk

Cochrane 2007

Prematurbörd < 37 veckor

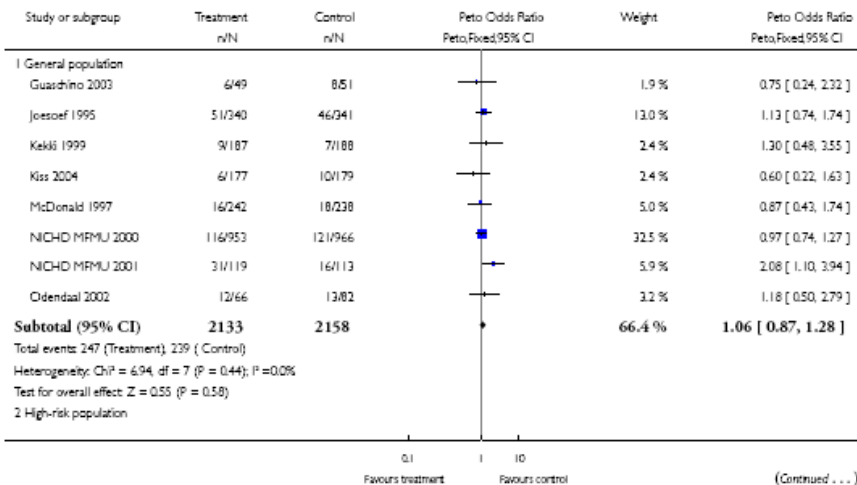


Analysis 1.5. Comparison 1 Any antibiotic versus placebo/no treatment, Outcome 5 Preterm birth < 37 weeks.

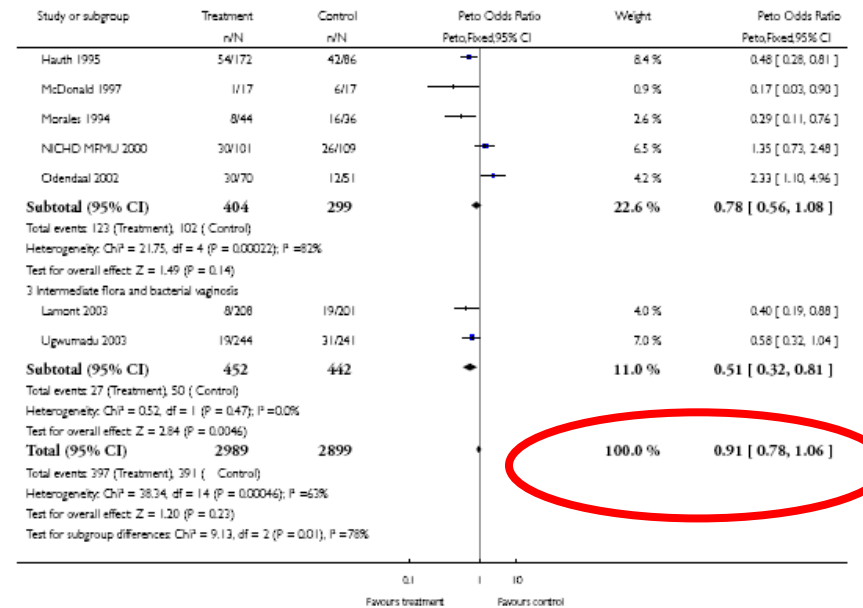
Review: Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy

Comparison: 1 Any antibiotic versus placebo/no treatment

Outcome: 5 Preterm birth < 37 weeks



(... Continued)



Prematurbörd < 32 veckor

Meta-analys	År	Antal studier	Antal pat	OR/ARR (95% CI)	Heterogenitet p-värde
AHRQ	2008	3	3517	0.001 (-0.008 – +0.010)	NS
Cochrane	2007	4	3565	1.14 (0.76-1.70)	NS
Okun	2005	3	3085	0.95 (0.49-1.85)	NA
Leitich	2003	3	2701	1.13 (0.71-1.79)	NS
Guise	2001	2	2698	NS	NA

Låg födelsevikt < 2500 g

Meta-analys	År	Antal studier	Antal pat	OR/ARR (95% CI)	Heterogenitet p-värde
AHRQ	2008	7	4675	0.000 (-0.018 – +0.018)	NS
Cochrane	2007	7	4107	0.95 (0.77-1.17)	NS
Okun	2005	6	3675	1.00 (0.73-1.37)	NA
Riggs & Klebanoff	2004	6	NA	0.92 (0.60-1.40)	0.07
Guise	2001	4	3209	Ingen beh. effekt: 3 studier Neg beh. effekt: 1 studie	NA

Övriga resultat

Ingen skillnad:

- Mycket låg födelsevikt <1500g (Okun)
 - PPROM (AHRQ, Cochrane, Okun, Riggs & Klebanoff)
 - Vård på neonatalavdelning (Cochrane, Okun)
 - Perinatal mortalitet (Cochrane, Okun)
 - Svår neonatal morbiditet inkl. neonatal sepsis (Cochrane)
 - Maternella peripartuminfektioner (Cochrane, Okun, Leitch)

 - Metronidazol eller clindamycin (Okun)
-

Fråga 3:

- Kan screening och behandling av BV hos gravida asymtomatiska kvinnor med HÖG RISK för prematurbörd (tidigare prematurbörd eller sent missfall) leda till färre komplikationer såsom prematurbörd och låg födelsevikt?
-

Kvinnor med hög risk för prematurbörd

Prematurbörd < 37 veckor

Meta-analys	Antal studier	Antal pat	OR/RR (95% CI)	Heterogenitet P-värde
AHQR 2008	6	667	Pos beh. effekt: 3 studier Ingen beh. effekt: 2 studier Neg beh. effekt: 1 studie	<0.001
Cochrane 2007	5	703	0.78 (0.56-1.08)	0.00002
Varma 2006	6	1086	1.00 (0.63-1.59)	0.0002
Okun 2005	6	696	0.75 (0.45-1.24)	<0.001
Riggs and Klebanoff 2004	6	696	0.61 (0.28-1.34)	0.004
Leitich 2003	4	582	0.50 (0.22-1.12)	<0.01

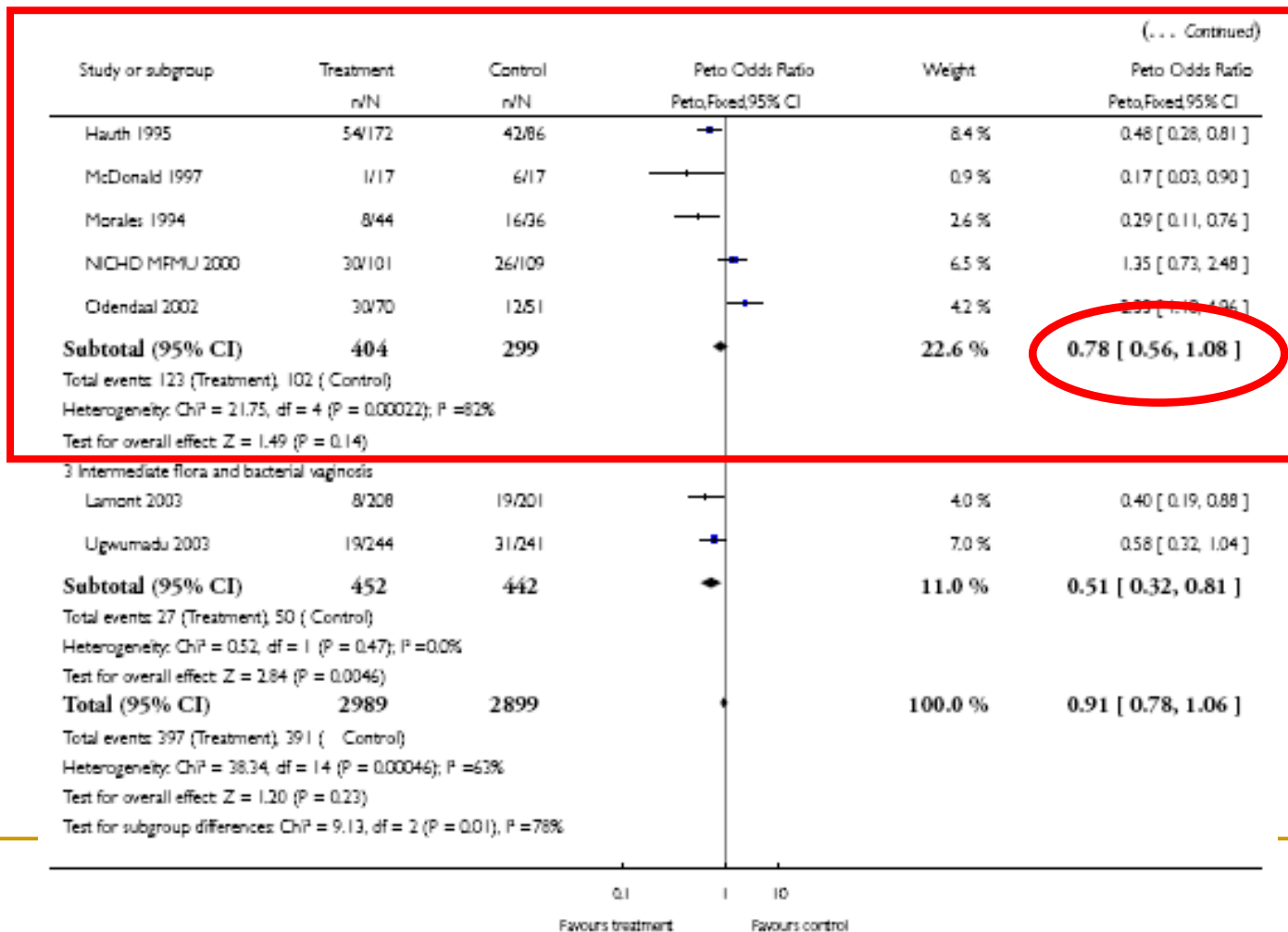
Cochrane 2007

Kvinnor med hög risk för prematurbörd

Prematurbörd < 37 veckor



THE COCHRANE
COLLABORATION®



Kvinnor med hög risk för prematurbörd

Prematurbörd < 34 veckor

Meta-analys	Antal studier	Antal pat	OR /ARR (95% CI)	Heterogenitet p-värde
AHQR 2008	5	490	0.006 (-0.067 – +0.079)	NS
Cochrane 2007	3	223	1.45 (0.67-3.14)	NS

Kvinnor med hög risk för prematurbörd

Låg födelsevikt < 2500 g

Meta-analys	Antal studier	Antal pat	OR /ARR (95% CI)	Heterogenitet p-värde
AHQR 2008	3	341	Pos beh effekt: 1 studie Ingen beh. effekt: 2 studier	0.042
Cochrane 2007	1	80	0.33 (0.11-0.93)	NA

Fråga 4:

- Kan screening och behandling av BV hos kvinnor tidigt i graviditeten (< 20 v) leda till färre komplikationer såsom prematurbörd och låg födelsevikt?
-

Cochrane 2007:
Behandlingsstart < 20 v



	Antal studier	Antal pat	OR (95% CI)	Heterogenitet p-värde
< 37 v	5	2387	0.63 (0.48-0.84)	<0.0001
< 34 v	1	80	0.39 (0.07-2.07)	NA
< 2500 g	2	489	0.79 (0.44-1.41)	0.05

Fråga 4:

- Kan screening och behandling ha negativa effekter?



Risker med behandling

- En studie av högriskpatienter fann en ökad risk för prematurbörd <37 v i behandlingsgruppen (metronidazol po)
42.9% vs 23.5% (Odendaal, 2002)
- En studie fann fler neonatala infektioner i behandlingsgruppen (clindamycin vaginalkräm)
7.2% vs 0% (Vermeulen, 1999)
- Två studier fann en ökad frekvens prematurbörd < 34 veckor hos BV neg pat som fick antibiotika
13.4% vs 4.8% (p=0.02) (metronidazol + erythromycin po) (Hauth, 1995)
12.5% vs 4.1% (p=0.06) (clindamycin vaginalkräm) (Vermeulen, 1999)

Fråga 5:

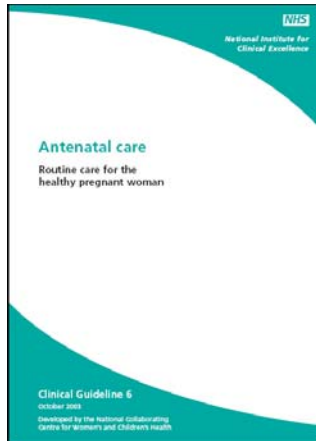
- Vilka slutsatser har andra expertgrupper dragit?

Danske Guidelines

- **Antibiotikabehandling ved bakteriel vaginose**
 - Screening for bakteriel vaginose (BV) kan som hovedregel **ikke anbefales**, men kan evt. overvejes i ca. 16-20. graviditetsuge hos gravide med tidligere idiopatisk præterm fødsel.
 - *På Sandbjergmødet 2000 fandt flertallet det **ikke tilstrækkeligt dokumenteret**, at der bør screenes for bakteriel vaginose hos gravide med tidligere præterm fødsel.*
-

Brittiska Guidelines

NICE (2003)



Asymptomatic bacterial vaginosis

Pregnant women should not be offered routine screening for bacterial vaginosis because the evidence suggests that the identification and treatment of asymptomatic bacterial vaginosis does not lower the risk for preterm birth and other adverse reproductive outcomes.

A

British Association for Sexual Health and HIV/ Clinical Effectiveness Group (2006)

- There is insufficient evidence to recommend routine treatment of asymptomatic pregnant women who attend a G-U clinic and are found to have BV.

Cochrane 2007

Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Review)

McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Authors' conclusions:

-This review provides little evidence that screening and treating all pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis will prevent PTB and its consequences.
- However, there is some suggestion that treatment before 20 weeks' gestation may reduce the risk of PTB. This needs to be further verified by future trials.

U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement (USPSTF), 2008

- Recommendation:
Do not screen for bacterial vaginosis in pregnant women at low risk for preterm delivery
(D recommendation)
- **Current evidence is insufficient** to assess the balance of benefits and harms of **screening** for bacterial vaginosis in pregnant **women at high risk** for preterm delivery
(I statement)

Clinical guidelines Ann Int Med, 2008; 148:214-219



Agency for Healthcare Research and Quality

Advancing Excellence in Health Care

Svenska Guidelines: INFPREG

Kunskapscentrum för infektioner under graviditet

Handläggning

- Gravida kvinnor kan enligt vår mening **screenas i tidig graviditet** och **de med BV** (symptomatisk eller asymptomatisk) **bör erbjudas behandling, i vecka 12-16.**

Behandling BV har den högsta graden av evidens (level I, grad A). Behandlingskontroll bör erbjudas då ca 30% kommer att behöva ytterligare en behandling i v 22-25.

Table 2. Outcomes Table: Benefits and Harms of Screening 1000 Pregnant Women at High Risk for Bacterial Vaginosis*

Benefit and Relevant Factors	General High-Risk Group (95% CI) [Reference]†	More Selected High-Risk Group (95% CI) [Reference]‡
Assumptions and estimates		
Prevalence of bacterial vaginosis in population	0.25	0.25
Sensitivity of screening test	0.95	0.95
Specificity of screening test	0.95	0.95
Adherence to treatment	0.80	0.80
Effect sizes in patients with bacterial vaginosis§		
Delivery <37 weeks	-0.125 (-0.239 to -0.010) [50, 57]	+0.229 (+0.118 to +0.339) [58-60]
Preterm, premature rupture of membranes	-0.036 (-0.114 to +0.042) [57]	+0.237 (+0.115 to +0.360) [58, 59]
Delivery <34 weeks	-0.033 (-0.126 to +0.060) [50, 57]	+0.079 (-0.026 to +0.183) [58, 59]
Effect sizes in patients without bacterial vaginosis§		
Delivery <37 weeks	0.00	0.00
Preterm premature rupture of membranes	0.00	0.00
Delivery <34 weeks	-0.02	-0.06
Results, n		
Unsuspected bacterial vaginosis	250	250
No bacterial vaginosis	750	750
Correctly diagnosed as having bacterial vaginosis	238	238
Has bacterial vaginosis and has completed therapy	190	190
Incorrectly diagnosed as having bacterial vaginosis	38	38
No bacterial vaginosis and has completed therapy	30	30
Has bacterial vaginosis and missed or did not complete therapy	60	60
Outcomes		
Delivery <37 weeks	-24 (-45 to -2)	+44 (+22 to +64)
Preterm, premature rupture of membranes	-7 (-22 to +8)	+45 (+22 to +68)
Delivery <34 weeks	-7 (-25 to +11)	+13 (-7 to +33)

Gradering av evidensstyrka

enligt SBU:s kriterier

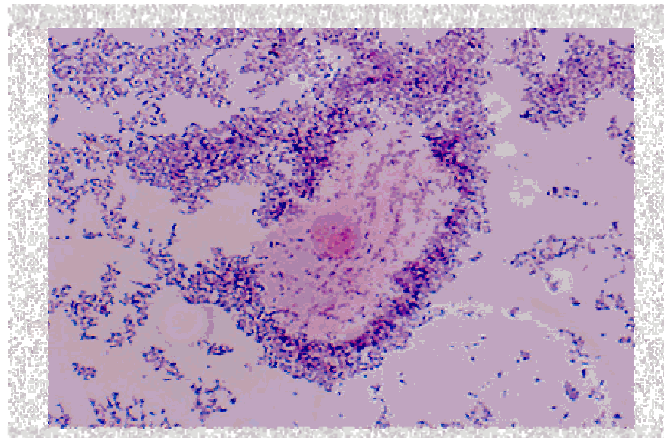


1 Starkt vetenskapligt underlag	2 Måttligt starkt vetenskapligt underlag	3 Begränsat vetenskapligt underlag	4 Otillräckligt vetenskapligt underlag
Minst 2 studier med högt bevisvärde eller god systematisk översikt	1 studie med högt bevisvärde + minst 2 studier med medelhögt bevisvärde	Minst 2 studier med medelhögt bevisvärde	Annat underlag

Konklusion

BV och graviditet

- Kvinnor med BV och symtom bör erbjudas behandling
- Det finns idag inte tillräckligt med evidens för att rekommendera screening för BV av asymtomatiska kvinnor varken för kvinnor med låg eller hög risk för prematurbörd



"Clue cell"