

## Nicht weniger Frühgeburten durch Behandlung der bakteriellen Vaginose in der Schwangerschaft mit Clindamycin

Frühgeburten (vor der 37. Schwangerschaftswoche) sind ein häufiger Grund für perinatale Morbidität und Letalität von Neugeborenen weltweit (1-2). Die Ursachen hierfür sind vielfältig und beinhalten Risikofaktoren wie z.B. Rauchen. Einige Untersuchungen haben auch einen statistischen Zusammenhang zwischen Frühgeburt und bakterieller Vaginose gefunden (3-5). Der Begriff bakterielle Vaginose bezeichnet einen Zustand, bei dem die ortstypische vaginale Besiedlung mit überwiegend Lactobacillus-Spezies vermehrt durch Anaerobier verdrängt ist, z.B. Gardnerella vaginalis. Das gestörte bakterielle Gleichgewicht disponiert zu Vulvovaginitiden.

Vor der Planung der hier zu besprechenden Studie (11) war eine Meta-Analyse erschienen, die eine starke Assoziation (Odds Ratio: 2,19; 95%-Konfidenzintervall = CI: 1,54-3,2) zwischen Frühgeburtenrate und bakterieller Vaginose gezeigt hat (6). Zur gleichen Zeit wurden Daten einer kontrollierten prospektiven Studie publiziert, in der die Einnahme von Clindamycin über 5 Tage die Frühgeburtenrate gegenüber Plazebo verringerte (7). Eine Cochrane-Analyse, in der die bis dahin publizierten Studien ausgewertet wurden, wies dann auf die Notwendigkeit einer großen Studie hin, die bei früher Diagnose einer bakteriellen Vaginose und deren Behandlung in der Schwangerschaft die Auswirkungen auf die Frühgeburtenrate untersuchen sollte (8). Im weiteren Verlauf sind noch zwei weitere Meta-Analysen erschienen, die sich gegenseitig widersprachen (9-10). So fand die eine, dass eine frühe antibiotische Behandlung der bakteriellen Vaginose vor der 22. Schwangerschaftswoche mit weniger Frühgeburten und Aborten einhergeht (9), während die andere Studie keinen Unterschied fand (10). Nun wurde zu dieser Frage eine sehr große prospektive, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie publiziert (11).

**Methodik:** Die Studie wurde in den Jahren 2006-2011 an 40 Zentren in Frankreich durchgeführt und vom französischen Gesundheitsministerium unterstützt. Schwangere Frauen ab 18 Jahre mit einer bakteriellen Vaginose konnten bis zur 15. Schwangerschaftswoche (SSW) in die Studie eingeschlossen werden. Die bakterielle Vaginose wurde anhand eines von den Frauen selbst entnommenen Scheidenabstrichs diagnostiziert und war durch einen „Nugent-Score“ von  $\geq 7$  Punkten definiert. Der Test, der nach dem Erstbeschreiber benannt ist, graduiert die Abnahme vaginaler Lactobacillus-Spezies und die Zunahme von Anaerobiern im Gram-gefärbten Abstrich; 12). Die Randomisierung erfolgte bei Schwangerschaften mit niedrigem Risiko in drei Gruppen. Gruppe 1 (n = 968): Clindamycin zweimal 300 mg/d für 4 Tage, insgesamt dreimal im Abstand von je einem Monat; Gruppe 2 (n = 943): Clindamycin zweimal 300 mg/d für 4 Tage einmalig sowie nach einem Monat und nach weiteren 2 Monaten jeweils Plazebo für 4 Tage; Gruppe 3 (n = 958): wie Gruppe 1, jedoch statt Clindamycin

Plazebo. Zusätzlich wurden in einer Substudie Frauen, bei denen eine Schwangerschaft mit hohem Risiko bestand (z.B. nach einer Frühgeburt oder einem Abort), mit Clindamycin behandelt wie in Gruppe 1 (n = 114) oder wie in Gruppe 2 (n = 122).

Der primäre, zusammengesetzte Endpunkt bestand aus: spätem Abort bzw. spontaner Frühgeburt in der 22-32 SSW. Nebenwirkungen wurden systematisch erfasst.

**Ergebnisse:** In dem Zeitraum von ca. 5 Jahren wurden 84.530 Schwangere vor der 15. SSW auf eine bakterielle Vaginose untersucht. Es waren 5.630 positiv, von denen insgesamt 3.105 in die Studie eingegangen sind. Bei den 2.869 Schwangeren mit niedrigem Risiko wurde der primäre Endpunkt bei insgesamt 22 (1,2%) von den 1.904 Teilnehmerinnen erreicht, die Clindamycin eingenommen hatten und bei 10 (1,0%) der 956 Teilnehmerinnen mit Plazebo (Relatives Risiko = RR: 1,1; CI: 0,53-2,32; p = 0,82). Von den 236 Schwangeren mit hohem Risiko erreichten 5 (4,4%) den primären Endpunkt in der Gruppe mit dreimal Clindamycin sowie 8 (6,0%) in der Gruppe mit einmal Clindamycin (RR: 0,67; CI: 0,23-2,00; p = 0,47).

Nebenwirkungen waren bei Schwangeren mit niedrigem Risiko in den Clindamycin-Gruppen häufiger als in der Plazebo-Gruppe: 58 (3,0%) von 1.904 versus 12 (1,3%) von 956; p = 0,0035). Die häufigste Nebenwirkung war Diarrhö, 30 (1,6%) in den Clindamycin-Gruppen versus 4 (0,4%) in der Plazebo-Gruppe (p = 0,0071). Abdominelle Schmerzen wurden ebenfalls häufiger in den Clindamycin-Gruppen berichtet: 9 (0,6%) versus keine in der Plazebo-Gruppe (p = 0,034). Schwere Nebenwirkungen traten in keiner Gruppe auf. Nebenwirkungen auf den Fetus bzw. das Neugeborene waren nicht unterschiedlich in der Hoch-Risiko-Gruppe.

Die Ergebnisse dieser großen prospektiven, randomisierten plazebokontrollierten Studie unter realen Alltagsbedingungen sind im Einklang mit der letzten Cochrane-Analyse (10) und stützen, wie im Kommentar zu diesem Artikel erwähnt (13), die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften aus USA, Dänemark und Kanada, keine systemische Antibiotikabehandlung durchzuführen.

**Fazit:** Die Behandlung der bakteriellen Vaginose in der Schwangerschaft mit Clindamycin und dem Ziel, Frühgeburten zu vermindern, ergab in dieser großen prospektiven Studie keinen Nutzen. Die Nebenwirkungen waren in der Clindamycin-Gruppe häufiger als mit Plazebo. Wir raten von Antibiotika in dieser Indikation ab.

## Literatur

1. Goldenberg, R.L., et al.: Lancet 2008, **371**, 75. [Link zur Quelle](#)
2. Saigal, S., und Doyle, L.W.: Lancet 2008, **371**, 261. [Link zur Quelle](#)
3. Hay, P.E., et al.: BMJ 1994, **308**, 295. [Link zur Quelle](#)
4. Hillier, S.L., et al.: N. Engl. J. Med. 1995, **333**, 1737. [Link zur Quelle](#)
5. Kurki, T., et al.: Obstet. Gynecol. 1992, **80**, 173. [Link zur Quelle](#)
6. Leitich, H., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol. 2003, **189**, 139. [Link zur Quelle](#)
7. Ugwumadu, A., et al.: Lancet 2003, **361**, 983. [Link zur Quelle](#)
8. McDonald, H.M., et al.: Cochrane Database Syst Rev 2007; 1: CD000262. [Link zur Quelle](#)
9. Lamont, R.F., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol. 2011, **205**, 177. [Link zur Quelle](#)

10. Brocklehurst, P., et al.: Cochrane Database Syst Rev 2013; 1: CD000262. [Link zur Quelle](#)
11. Subtil, D., et al. (PREMEVA = Prevention of very **PRE**ter**M** d**E**livery by testing for and treatment of bacterial **VA**ginosis): Lancet 2018, published Online October 12, 2018. [Link zur Quelle](#)
12. Nugent, R.P., et al.: J. Clin. Microbiol. 1991, **29**, 297. [Link zur Quelle](#)
13. Klebanoff, M.A., und Brotman, R.B.: Lancet 2018: Lancet 2018: [Link zur Quelle](#)