



**Sozialmedizinische
Grundsatzstellungnahme
zur
Überprüfung des vaginalen
pH-Wertes mit Hilfe des
Einmalhandschuhs CAREPLAN[®]**

Dr. Susanne Bauer

**Medizinischer Dienst der Spitzenverbände
der Krankenkassen e.V. (MDS)**

Stand: 17. April 2003

Autorin:

Dr. Susanne Bauer, MDS

unter Mitarbeit von

Corina Arndt, MDS (Literaturrecherche)

Review: Prof. Dr. J. Windeler, MDS
Dr. E. Simoes, KCQ, MDK Baden-Württemberg

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | 3 |
| Abbildungen..... | 3 |
| Tabellen | 3 |
| Zusammenfassung..... | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 1. Auftrag | 6 |
| 2. Literatur-Recherche..... | 6 |
| 3. Einleitung..... | 7 |
| 4. Ansätze zur Risikoerfassung bzw. zum Screening..... | 11 |
| 5. Evidenz zur Prophylaxe infektionsbedingter Frühgeburten durch Einsatz von Antibiotika | 13 |
| 5.1 Einzelstudien | 13 |
| 5.2 Metaanalysen / Übersichtsarbeiten | 20 |
| 6. Daten aus der deutschsprachigen Literatur..... | 23 |
| 7. Diskussion..... | 30 |
| 8. Fazit..... | 33 |
| 9. Review..... | 34 |
| 10. Literaturverzeichnis..... | 35 |

Abbildungen

| | |
|--|---|
| Abbildung 1: „clue cells“ = Schlüsselzellen zur zytologischen Diagnose der bakteriellen Vaginose (entnommen aus Sobel 2000)..... | 8 |
|--|---|

Tabellen

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Multivariate Analysis of Risk Factors for the Preterm Delivery of an Infant with Low Birth Weight among the 10.397 Women Enrolled in the Study (entnommen aus Hillier et al. 1995)..... | 9 |
| Tabelle 2: Studien zu Therapieansätzen für bakterielle Vaginose in der Schwangerschaft -vergleichende Übersicht- | 14 |
| Tabelle 3: Daten aus der deutschsprachigen Literatur..... | 24 |
| Tabelle 4: Frühgeburtenvermeidungsaktion, Erfurt 1998 (n = 2722), entnommen aus Hoyme et al. 2002..... | 29 |

Zusammenfassung

Fragestellung

Es wurde untersucht, inwiefern sich die Messung des vaginalen pH-Wertes als Screening-Maßnahme – insbesondere unter Verwendung des Einmalhandschuhs CAREPLAN®, also bei Selbstuntersuchung der Schwangeren - zu Vermeidung infektionsbedingter Frühgeburten eignet. Darüber hinaus geht diese sozialmedizinische Grundsatzstellungnahme auf die Frage des therapeutischen Nutzens in Konsequenz zu der in Frage stehenden diagnostischen Maßnahmen ein. Die Senkung der Frühgeburtlichkeit ist ein wichtiges Ziel aller geburtshilflichen Bemühungen, da diese Problematik auf Grund der mit ihr verknüpften hohen Morbidität für die Betroffenen ein lebenslanges Handicap darstellen kann.

Vorgehensweise

Die verfügbare Literatur zum Thema wurde nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin systematisch gesichtet, aufbereitet und bewertet. Hierzu erfolgte eine umfassende Recherche in elektronischen Literaturdatenbanken.

Ergebnisse

Es wurden 60 Publikationen identifiziert und durchgearbeitet. Insgesamt wurden 17 Studien mit Aussagen nach therapeutischen Interventionen sorgfältig aufbereitet. Die Ergebnisse liegen in Form tabellarischer Zusammenfassungen vor.

Fazit

Es gibt keinerlei Daten, die die Aussagekraft der pH-Bestimmung zur Diagnostik der behandlungsbedürftigen bakteriellen Vaginose quantifizieren. Ein Screening auf bakterielle Vaginose kann derzeit keineswegs für alle Schwangeren, sondern nur bei belasteter Vorgeschichte in Betracht gezogen werden. Aus der internationalen Literatur weisen drei Studien für die systemische Antibiotika-Behandlung bei bakterieller Vaginose eine Senkung der Frühgeborenenrate nach. Weder der beste Zeitpunkt für die Diagnostik noch die effektivsten Maßnahmen zur Therapie sind zur Zeit bekannt.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|-------------------------|
| BS | = Blasensprung |
| BV | = bakterielle Vaginose |
| EZ | = Einzelfall |
| FG | = Frühgeburt |
| P | = Placebo |
| Pat. | = Patientinnen |
| SS | = Schwangerschaft |
| SSW | = Schwangerschaftswoche |
| V | = Verum |
| U | = Untersuchung |
| Zust. n. | = Zustand nach |

1. Auftrag

Mit Datum vom 15.08.2002 bat der VdAK um Erstellung einer Grundsatzstellungnahme zur Thematik „Überprüfung des vaginalen pH-Wertes bei Schwangeren mit Hilfe des Einmalhandschuhs CAREPLAN®“.

Da die Auftraggeber anhand des Ergebnisses dieser Ausarbeitung entscheiden wollen, evtl. einen Antrag beim zuständigen Ausschuss für Familienplanung des Bundesausschusses für Ärzte und Krankenkassen auf Ergänzung der Mutterschaftsrichtlinien zu stellen, ist in diesem Kontext zu klären, inwiefern sich die Messung des vaginalen pH-Wertes als Screening-Maßnahme – insbesondere unter Verwendung des Einmalhandschuhs CAREPLAN®, also bei Selbstuntersuchung der Schwangeren - zur Vermeidung infektionsbedingter Frühgeburten eignet.

Der Auftragsvereinbarung beigelegt fanden sich Kurzinformationen und Pressemitteilungen über die Thüringer Frühgeburtenvermeidungsaktion 2001 sowie eine vierseitige Stellungnahme des MDK Thüringen vom 05.04.2002 ohne Literaturverzeichnis. Darüber hinaus hatte die Barmer Ersatzkasse bereits am 06.08.2002 kasseninterne Materialien zu verschiedenen Modellprojekten zur Frühgeburtenvermeidung beigelegt, die auf einer Messung des vaginalen pH-Werts als Screening-Maßnahme aufsetzen. Am 27.08.2002 wurde mit dem Initiator der Thüringer Frühgeburtenvermeidungsaktion, Herrn Prof. Hoyme, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des HELIOS-Klinikums Erfurt, Kontakt aufgenommen, um weitere Materialien zu beschaffen. Am 18.09.2002 ging ein Schreiben des Thüringischen Ministeriums für Soziales, Familie und Gesundheit ein, mit der Bitte, „die Prüfung einer baldigen Aufnahme in den Leistungskatalog der GKV zu befördern“.

2. Literatur-Recherche

Im Rahmen des Auftragsclearings zeigte sich, dass es den Auftraggebern darauf ankommt, die Frage des therapeutischen Nutzens in Konsequenz zu der in Frage stehenden diagnostischen Maßnahmen zu prüfen. Das heißt, es geht insbesondere auch darum, die Effektivität etwaiger Interventionen bei auffällig gemessenen pH-Werten abzuklären. Aus diesem Grund wurde die Literatur-Recherche am 17.10.2002 breit angelegt.

Aus der Verknüpfung der Begriffe „Frühgeburt?“ or „preterm deliver?“ mit „Infektion“ or „infection“ sowie „Blasensprung“, „amniorrhex?“ or „rupture of membrane?“, „premature?“ or „before term?“ resultierten 159 Treffer aus folgenden Datenbanken: Medline, Medline Alert, Oldmedline, Cancerlit, Ethmed, Euroethics, Gerolit, Medikat, Russmed Articles, Toxline,

AnimAlt-ZEBET, Kluwer-Verlagsdatenbank für Volltexte, Springer-Verlagsdatenbank für Volltexte, Springer PrePrint, Thieme-Verlagsdatenbank für Volltexte, the Cochrane Library, Current Contents Connect und den HTA-Datenbanken DARE, NHS EED, HTA sowie EMBASE.

Nach Sichtung dieser Titel wurden zunächst 34 Artikel als Volltexte beschafft (ausgeschlossen wurden solche Arbeiten, deren Titel nicht auf die gesuchte klinische Auswirkung, d.h. infektionsbedingte Frühgeburt, verwies), weitere ergaben sich aus deren Literaturverzeichnis. Außerdem erfolgte Durchsicht der Kongressabstracts des 54. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Düsseldorf, 10.-14.09.2002 sowie direkte Kontaktaufnahme mit dem Autor des 1998 erschienen Cochraneberichtes: „Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy“ Herrn Dr. P. Brocchurst aus Oxford, UK. Er wies freundlicherweise auf eine aktualisierte Version dieses Berichts in der Cochrane Library hin, die in Kürze erscheinen soll. Letztlich wurden über 50 Fachartikel bearbeitet. Auf den von Prof. Hoyme überlassenen Lehrbuchauszug „Antibiotic Use for Preventing Preterm Birth“ von R. Gibbs wird an entsprechender Stelle eingegangen. Die Ergebnisse der am 22.03.2003 von Ugwumadu et al. veröffentlichten Studie wurden nachträglich eingearbeitet.

3. Einleitung

Unter „bakterieller Vaginose“ versteht man eine Imbalance der Scheidenflora, bei der die normalerweise vorherrschende Besiedlung durch Milchsäurebakterien (Laktobazillen, Döderlein'sche Stäbchen) zugunsten anderer Mikroorganismen (z.B. Gardnerella vaginalis, Anaerobier, Mykoplasmen) verschwindet. Subjektiv kann sich diese Konstellation durch Ausfluss und Juckreiz bemerkbar machen, allerdings sind etwa 50% der betroffenen Frauen asymptomatisch.

Zur Diagnose eignen sich klinische Kriterien oder eine Gramfärbung des Vaginalabstrichs. Letzteres erlaubt durch Anwendung eines Scoresystems (z.B. n. Nugent) höhere Zuverlässigkeit (89% Sensitivität und 83% Spezifität), ist aber in Europa unüblich.

Klinisch lässt sich die Diagnose anhand der folgenden Kriterien sichern (z.B. Sobel 2000):

- Ausfluss
- „Fischgeruch“ bei Versetzen des Vaginalsekrets mit 10%iger KOH
- pH des Vaginalsekrets > 4,5
- sog. „clue cells“ im Nativpräparat, d.h. bakterienbeladene Epithelzellen, deren Zellgrenzen sich in typischer Weise unscharf darstellen (zytologischer Befund)

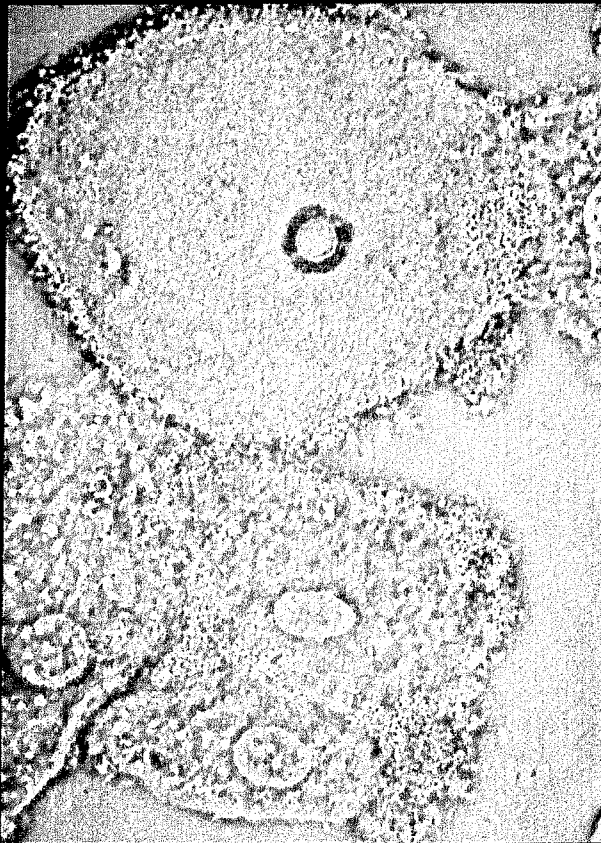


Figure 2 High-power micrograph of clue cell. Note loss of cell borders caused by adherent coccobacillary organisms.

Abbildung 1: „clue cells“ = Schlüsselzellen zur zytologischen Diagnose der bakteriellen Vaginose (entnommen aus Sobel 2000)

Sagawa et al. konnten zeigen, dass die pH-Wertmessung des Vaginalsekrets allein ein vernünftiger Indikator für bakterielle Vaginose ist und seine Aussagekraft sich im Schwangerschaftsverlauf auch nicht wesentlich ändert. Ein relevanter Einflussfaktor für diese Messung ist allerdings der Geschlechtsverkehr. Durch das alkalische Seminalplasma erhöht sich der pH aus dem Vaginalsekret für mindestens zwei Tage nach Geschlechtsverkehr, während sich der Cervix-pH-Wert auch eine Woche später noch nicht normalisiert hat.

Der Zusammenhang zwischen einer bakteriellen Vaginose und der vorzeitigen Entbindung eines Kindes mit niedrigem Geburtsgewicht konnte von Hillier et al. 1995 im Rahmen einer großen Kohortenstudie belegt werden, an der insgesamt 10397 Schwangere aus fünf US-Städten teilnahmen. Zwischen der 23. und 26. Schwangerschaftswoche wurde der vaginale pH-Wert bestimmt sowie eine Gram-Färbung aus dem vaginalen Abstrich zur Diagnostik einer bakteriellen Vaginose durchgeführt. Die Diagnose einer bakteriellen Vaginose resultierte aus einem pH-Wert $> 4,5$ und einem Score-Wert von > 7 n. Nugent für die Beurteilung des zytologischen Präparates. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Geburt

eines Kindes vor der 37. Schwangerschaftswoche von weniger als 2500 g. In der Auswertung zeigte sich die bakterielle Vaginose als Risikofaktor mit einer adjustierten Odds Ratio von 1,4. Der folgenden aus der Arbeit entnommenen Tabelle ist allerdings auch zu entnehmen, dass die bakterielle Vaginose gleichrangig mit Nikotinabusus und der Zugehörigkeit der Schwarz-Amerikaner hinter anderen Risikofaktoren rangiert.

Allerdings findet sich zur ethnischen Zusammensetzung der hier untersuchten Kohorte keine Angabe. Der wichtigste Risikofaktor war eindeutig die vorausgegangene Geburt eines Kindes von weniger als 2500 g.

Tabelle 1: Multivariate Analysis of Risk Factors for the Preterm Delivery of an Infant with Low Birth Weight among the 10.397 Women Enrolled in the Study (entnommen aus Hillier et al. 1995)

| Risikofaktor | adjustierte Odds Ratio(95% CI)* |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| bakterielle Vaginose | 1,4 (1,1-1,8) |
| Nikotinabusus | 1,4 (1,1,-1,7) |
| schwarze Hautfarbe | 1,4 (1,1-1,7) |
| vorangegangene Frühgeburt (< 2500g) | 6,2 (4,6-8,4) |
| Zustand n. Abort | 1,7 (1,3-2,2) |
| erste Schwangerschaft | 1,6 (1,1-1,9) |

Ein vaginaler pH-Wert von über 4,5 war nur bei Frauen mit bakterieller Vaginose mit dem primären Endpunkt assoziiert. Frauen mit Harnwegsinfekt oder Antibiotika-Anwendung vor Aufnahme in die Studie hatten ebenfalls ein höheres Risiko, von einem untergewichtigen Kind vorzeitig entbunden zu werden. Als bemerkenswert erkennen die Autoren, dass in der Vagina vorhandene Lactobazillen vor einer Frühgeburt zu schützen scheinen.

Flynn et al. publizierten 1999 eine Meta-Analyse, um die Frage des Risikos einer Frühgeburt, niedrigen Geburtsgewichts, vorzeitigem Blasensprungs oder vorzeitiger Wehentätigkeit bei Schwangeren mit bakterieller Vaginose zu evaluieren.

In die Schlussergebnisse gingen 19 Studien ein. Es fand sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für alle geprüften Endpunkte. Dieses Ergebnis erwies sich als robust, auch

* Odds ratios sind angegeben für die Geburt eines Kindes vor der 37. SSW von weniger als 2500 g nach Adjustierung für Alter, Personenstand, Schwangerschaft, jedwede Anwendung von Antibiotika, jedwede Besiedlung mit *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis* oder B-Streptokokken und den aufgeführten Risikofaktoren. CI heißt Konfidenzintervall.

unter verschiedenen Rechenansätzen und Subgruppenanalysen. Konsequenzen für das geburtshilfliche Prozedere oder die Behandlung der bakteriellen Vaginose lassen sich aus dieser Meta-Analyse nicht ableiten. Die Autoren fordern große randomisierte kontrollierte Studien, um Behandlungsansätze hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Frühgeburtsrate besser analysieren zu können, auch hinsichtlich der damit verbundenen Kosten für ein generelles Screening asymptomatischer Schwangerer.

Toth et al. weisen auf die Relevanz der Vorgeschichte der Schwangeren für die Frühgeburtsrate hin und sehen insbesondere einen Zusammenhang zu vorausgegangenen Entzündungen des Cavum uteri. Insgesamt resultiert eine multifaktorielle Korrelation für Schwangerschaftsbeendigungen vor der 37. Schwangerschaftswoche. In dieser Arbeit (The Role of Infection in the Etiology of Preterm Birth) erwiesen sich die folgenden Parameter im Rahmen einer logistischen Regression als signifikante Prädiktoren für Frühgeburten: entzündliche Erkrankung in der Vorgeschichte bzw. Anwendung einer Spirale ($P = 0,003$), mütterliches Alter ($P = 0,004$), Anzahl pathogener Bakterien ($P = 0,03$) und Zustand nach Abort ($P = 0,037$).

Zur Pathophysiologie infektinduzierter Frühgeburten liegen seit vielen Jahren Ansätze vor, die die Auslösung vorzeitiger Wehentätigkeit auf der Basis einer Entzündungsreaktion biochemisch beschreiben. (z. B. Minkhoff 1983 oder Scott 1988). Man geht davon aus, dass aktivierte Macrophagen als Response auf eine bakterielle Infektion Zytokine produzieren, die wiederum die Prostaglandinproduktion in Amnion- und Deciduazellen stimuliert. Prostaglandine wirken weheninduzierend (weshalb diese Substanzen zur Abortauslösung verwendet werden). Außerdem produzieren viele Mikroorganismen Phospholipase A₂ sowie weitere Enzyme, die die Fruchtblase angreifen können. Darüber hinaus ist die Permeabilität der Fruchtblase für Mikroorganismen seit langem nachgewiesen (Galask et al. 1984).

Die Annahme einer multifaktoriellen Ätiologie gilt auch für vorzeitige Wehentätigkeit und vorzeitigen Blasensprung. (Schneider et al. 1994, Polzin und Brady 1998)

Die Kliniker interessieren sich bei Bearbeitung dieser Fragestellungen insbesondere für die Effektivität möglicher antibiotischer Therapien sowie den günstigsten Zeitpunkt für eine solche Intervention (Künzel 1989, Sebire et al. 1996, Asrat 2001, hier speziell mit Bezug auf das Amnion-Infektionssyndrom, und Furmann et al. 2000).

Aus neonatologischer Sicht wird das geburtshilfliche Management bei intrauterinen Infektionen oder vorzeitigem Blasensprung auf den Gesundheitszustand des Kindes bezogen (z.B. Dillon et al. 1987 und Factor et al. 1998 speziell zu Infektionen mit B-Streptokokken, Riegel et al. 1999 zum Einfluss des vorzeitigen Blasensprungs auf die kindliche Entwicklung).

Die Arbeit von Baud et al. legt in einer Kohortenstudie mit 685 Einzelkindern, die vor der 33. Schwangerschaftswoche geboren wurden, dar, dass die Prävalenz höhergradiger intraventriculärer Blutungen und zystischer periventriculärer Leukomalacien für Neugeborene mit diesen Geburtsrisiken bei 25% der Untersuchten lag. Diese beiden Komplikationen zusammen waren auch die Ursache für mehr als 50% der aufgetretenen Todesfälle. Sowohl eine bis zu 24 Stunden vor der Geburt verabreichte Antibiotikatherapie wie auch die vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung durch Kaiserschnitt konnten die Inzidenz an periventriculärer Leukomalacie reduzieren.

4. Ansätze zur Risikoerfassung bzw. zum Screening

Angesichts dieser ernstesten potenziellen klinischen Auswirkungen aufsteigender Infektionen, wenn sie sich denn intrauterin etabliert haben, ist die Frage einer möglichen Risikoerfassung und rechtzeitigen Intervention zur Vermeidung dieser katastrophalen Verläufe von besonderem Interesse.

Beim Versuch, mögliche Zusammenhänge genauer zu erfassen, werden weitere Fragen aufgeworfen. Sebire (2001) beispielsweise geht es um:

- spezifische Muster bei der bakteriellen Besiedlung der Scheide, die mit Frühgeburten in Zusammenhang gebracht werden könnten
- die Frage des Verlaufs einer bakteriellen Vaginose während der Schwangerschaft
- Einfluss des Geschlechtsverkehrs während der Schwangerschaft, auch mit Blick auf spezifische Besiedlungsmuster

Eindeutig lässt sich zeigen, dass das Keimspektrum regional verschieden ist und von den sexuellen Lebensgewohnheiten der betrachteten Population abhängt (siehe dazu die Arbeit von Govender et al. aus Südafrika). Auch die Frage, ob der Koitus in der Schwangerschaft verboten werden sollte, wurde von mehreren Autoren eruiert (Mills et al. 1981, Ekwo et al. 1993). Ekwo et al. kommen zu dem Schluss, dass sowohl die Koitus-Frequenz wie auch die Position beim Geschlechtsverkehr (hier insbesondere, „male superior“) in den letzten vier Wochen der Schwangerschaft einen Einfluss auf die Frühgeburtenrate haben.

Mercer et al. versuchen in der Preterm Prediction Study, ein Ranking möglicher Risikofaktoren sowohl für Erst- wie Mehrgebärende zu etablieren und kommen zu dem Schluss, dass eine verkürzte Cervix, eine vorangegangene Frühgeburt und positive Testergebnisse auf fetales Fibronektin die härtesten Prädiktoren für eine Frühgeburt seien. Kritisch anzumerken ist auch hier, dass die sozialen Merkmale der untersuchten Population (62,8% african american, 42% verheiratet) nicht einer deutschen Bevölkerung entsprechen und unklar bleibt, wie die Schwangerenvorsorge in den USA geregelt ist bzw. von den hier beschriebenen Frauen in Anspruch genommen wurde.

Ein aktueller Beitrag aus Großbritannien weist auf eine weitere Schwierigkeit für ein mögliches Screening hin. Oakeshott et al. untersuchten 1216 Schwangere vor der 10. Schwangerschaftswoche auf bakterielle Vaginose und fanden, dass die diagnostische Bestätigung einer Scheideninfektion aus dem Gram-gefärbten Abstrichpräparat zumindest bis zur 16. Schwangerschaftswoche kein valider Prädiktor auf einen Abort darstellt. (Relatives Risiko 1,15; 95 % Konfidenzintervalle 0,70 bis 1,87). Die Autoren kommen folglich zu dem Schluss, dass Screening und Behandlung asymptomatischer bakterieller Vaginosen die Abortrate im ersten Schwangerschaftsdrittel vermutlich nicht positiv beeinflussen würde.

Gratacós et al. haben 635 Schwangere in der durchschnittlich 18. Schwangerschaftswoche in Barcelona auf bakterielle Vaginose untersucht. Es zeigte sich auf der Basis Gram-gefärbter Abstrichpräparate eine Prävalenz von 19,7% mit hoher Spontanheilungsrate: In einer Nachuntersuchung 4 bis 8 Wochen später persistierte der Befund einer bakteriellen Vaginose in 51,1% der Fälle. Das Auftreten von Frühgeburten war signifikant erhöht für die Frauen, bei denen sich zu Studienbeginn eine Scheidenentzündung nachweisen ließ. Die Autoren plädieren dringend dafür, Longitudinalstudien zum Verlauf einer bakteriellen Vaginose in der Schwangerschaft durchzuführen.

Kurki et al. haben bei 790 finnischen Nulliparae zwischen der achten und siebzehnten Schwangerschaftswoche die Aussagekraft verschiedener Diagnosetechniken (Bakterienkultur, Gram-gefärbtes Abstrichpräparat, Zytologie n. Papanicolaou) für bakterielle Vaginose miteinander verglichen sowie deren Vorhersagekraft auf Frühgeburt, vorzeitigem Blasensprung und vorzeitige Wehentätigkeit errechnet. Bei einer Prävalenz der bakteriellen Vaginose an der Universitätsfrauenklinik Helsinki von 21,4% zeigte sich die bakterielle Vaginose assoziiert mit einem 2,6-fachen Risiko für vorzeitige Wehentätigkeit, einem 6,9-fachen Risiko für die Frühgeburt und einem 7,3-fachen Risiko für den vorzeitigen Blasensprung. Aus demselben Datensatz geht aber auch hervor, dass der positive Prädiktionswert von bakterieller Vaginose auf Frühgeburt nur bei 7% liegt, d.h. es gibt eine hohe Rate falsch positiver Befunde. Folglich fordern die Autoren dieses Artikels, dass es in erster Linie nötig ist, zu zeigen wie Frühgeburten durch die Behandlung bakterieller

Vaginosen verhindert werden können. Dann erst kann eine kausale Beziehung zwischen bakterieller Vaginose und Frühgeburt als gesichert angenommen werden. Über die Eignung einer pH-Messung des Scheidensekrets als Test auf bakterielle Vaginose liegen keine Daten vor.

5. Evidenz zur Prophylaxe infektionsbedingter Frühgeburten durch Einsatz von Antibiotika

5.1 Einzelstudien

Es konnten neun Studien, die über den Erfolg therapeutischer Interventionen bei bakterieller Vaginose berichten, ermittelt werden. Die nachfolgende Übersichtstabelle gibt Auskunft über die wesentlichen Merkmale des Studiendesigns im Vergleich. Bis auf die Untersuchung von McGregor 1995 handelt es sich ausnahmslos um randomisiert kontrollierte Ansätze. Drei Publikationen berichten von der Anwendung 2%-Clindamycin Creme vaginal und eine von der oralen Applikation dieses Antibiotikums. McGregor verabreichte in seiner 1995 publizierten Studie Clindamycin sowie weitere Antibiotika systemisch. Die anderen verwendeten durchgängig Metronidazol systemisch.

Im folgenden sollen die Studien einzeln kurz hinsichtlich ihrer Besonderheiten gewürdigt werden.

Tabelle 2: Studien zu Therapieansätzen mit Antibiotika für bakterielle Vaginose in der Schwangerschaft -vergleichende Übersicht-

| Autor Land Jahr d. Publikation | Art der Studie/ Studienpopulation | Diagnose- stellung | Interventions- medikation | Appl. Art | Dosis | Verabrei- chungs- zeitpunkt | Compliance- Kontrolle | Partner- Beh. | Ergebnis bei BV hins. Frühgeburtsrate < 37. SSW n % |
|--------------------------------------|---|--|--|--------------|--|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--|
| Joesoef Indonesien 1995 | RCT 745 random. 681 follow-up | Gram <u>und</u> pH > 4,5 | 2% Clindamycin Creme | vag. | 7 x 5 g abends | 14. – 26. SSW | ja | nein | V:51/340 15,0 P:46/341 13,5 |
| Mc Gregor Denver, USA 1994 | RCT 142 random. 13 lost-to- follow-up | klin. U. <u>und</u> Gram (u.a. pH > 4,5) | 2% Clindamycin Creme | vag. | 7 x 5 g abends | 16. – 27. SSW | ja | bei pos. Chlamydien- Befund | V:9/60 15 P:5/69 7,2 |
| Vermeulen/ Bruinse NL, 1999 | RCT 168 random. 142 ausgewertet 70 Verum 72 Placebo (alle Zust. n. vorangegangener Frühgeburt) | klin. U. Gram | 2% Clindamycin Creme | vag. | 2 Kurse à 7 Tage Dosis? | 26. – 32. SSW | ja | nein | V:20/70 29,0 P:14/72 19,0 |
| Ugwumadu UK 2003 | RCT 494 random. 485 ausgewertet 244 Verum 241 Placebo | Gram | Clindamycin | oral | 300 mg 2 x/die 5 Tage | 12. – 22. SSW | ja | Nein | V:11/244 5 P:28/241 12 |
| Mc Gregor Denver, USA 1995 | nicht random. Kohortenstudie mit historischem Vergleich 1260 angestrebt 1138 ausgewertet 559 phase I davon mit BV:171 579 phase II davon mit BV: 194 | klin. U. Gram (u.a. pH > 4,7) | Clindamycin+ bedarfsabh. weitere Meds. n. Empf. d. CDC | sys. | 300 mg 2 x/ die 7 Tage + weitere Meds. | sehr unter- schiedlich | ja | nein | Phase I: 18,8 Phase II: 9,8 |

| Autor Land Jahr d. Publikation | Art der Studie/ Studienpopulation | Diagnose- stellung | Interventions- medikation | Appl. Art | Dosis | Verabrei- chungs- zeitpunkt | Compliance- Kontrolle | Partner- Beh. | Ergebnis bei BV hins. Frühgeburtsrate < 37 SSW n % |
|--------------------------------------|---|------------------------------------|-------------------------------|--------------|---|--|--------------------------|------------------|---|
| Morales Florida, USA 1994 | RCT alle Pat. mit Zust. n. Frühgeburt in vorausgeg. SS 80 random. 44 Verum 36 Vit. C | Klin. U. (u.a. pH > 4,5) | Metronidazol | sys. | 250 mg 3 x/ die 7 Tage | 13. – 20. SSW | erfragt | nein | V: 8/44 18 P: 16/36 39 |
| Hauth Alabama, USA 1995 | RCT 624 random. 433 Verum, davon mit BV: 172 191 Placebo, davon mit BV: 86 | Klin. U. (u.a. pH >4,5) | Metronidazol/ Erythromycin | sys. | 250 mg 3 x/ die 7 Tage + 333 mg 3x/ die 14 Tage | 22. - 24. SSW | ~ 70% | nein | V: 54/172 31 P: 42/86 49 |
| Mc Donald Australien, 1997 | RCT 879 random. 857 ausgewertet 429 Verum, davon mit BV: 242 428 Placebo, davon mit BV: 238 | pos. Kultur <u>oder</u> Gram | Metronidazol | sys. | 400 mg 2 x/ die 2 Tage, Wdh. n. Bedarf 1 Monat später | 24. SSW | ~ 80% | nein | V: 11/242 4,5 P: 15/238 6,3 |
| Carey USA, 2000 | RCT 1953 random. 966 Verum 987 Placebo 34 lost-to-follow-up | pH > 4,4 <u>und</u> Gram | Metronidazol | sys. | jeweils 2 x 2 g | 16. – 24. SSW + 24. – 30. SSW | ja | nein | V: 116/953 12,2 P: 121/966 12,5 |

Joesoef et al. untersuchten 745 Schwangere in Indonesien, die zwischen der 14. und 26. Schwangerschaftswoche zur Vorsorge kamen. 681 konnten bis zur Geburt verfolgt werden. Die Verabreichung von 7 x 5 g Clindamycin Creme vaginal beseitigte zwar die bakterielle Vaginose, wirkte sich aber hinsichtlich der Endpunkte „Frühgeburt“ (dies sowohl < 37. SSW wie auch < 32. SSW) wie „Geburtsgewicht unter 2.500 Gramm“ durchgängig negativ aus. In diesem Zusammenhang war die signifikante Zunahme von Escherichia coli und Enterokokken in der Scheidenflora durch die Behandlung besonders bemerkenswert.

Zu gleichsinnigen Ergebnissen kamen auch McGregor et al. 1994. Die Untersuchung erfolgte an 271 Schwangeren der Universitätsklinik Denver in Colorado und drei geburtshilflichen Kliniken ebenfalls in Denver. Über 50 % der Schwangeren waren Nichteuropäerinnen, weniger als die Hälfte von ihnen war verheiratet. Diejenigen mit einer bakteriellen Vaginose waren häufiger Raucherinnen. Mikrobiologische Untersuchungen der Vaginalflora zeigten die gleichen Mikroorganismen bei Frauen mit und ohne bakterielle Vaginose, allerdings in unterschiedlichen Quantitäten. Auch die Enzymaktivitäten für Mucinase und Sialidase waren bei Frauen mit bakterieller Vaginose häufiger positiv als bei Schwangeren ohne diesen Befund. Mit Hilfe einer logistischen Regression konnte gezeigt werden, dass die bakterielle Vaginose zu Beginn der Studie mit einem drei- bis vierfach erhöhten Risiko auf eine Frühgeburt assoziiert war. 129 Fälle mit bakterieller Vaginose wurden im Rahmen des randomisiert-kontrollierten Therapieansatzes hinsichtlich der Frühgeburtsrate ausgewertet. In der Verumgruppe stehen 9/60 Frühgeburten einer Anzahl von 5/69 in der Placebogruppe gegenüber. Die Autoren ziehen über alle untersuchten Outcomeparameter den Schluss, dass signifikante Unterschiede für das geburtshilfliche Ergebnis bei den mit Clindamycin Vaginalcreme behandelten Patientinnen nicht zu erkennen seien. Clindamycin schien bei den behandelten Schwangeren das Auftreten von Hefepilzen in der Scheidenflora zu fördern und die Döderleinschen Laktobazillen zumindest vorübergehend zu eliminieren.

Die dritte und letzte Studie dieses Therapieansatzes wurde aus den Niederlanden veröffentlicht. Hier kamen 168 Schwangere nach vorangegangener Frühgeburt in der Anamnese zur Behandlung. 142 Fälle konnten letztlich ausgewertet werden. Die Intervention bestand in zwei Kursen Clindamycin Creme über sieben Tage, wobei die Dosis der verabreichten Medikation nicht genannt wird. Es handelte sich um eine multizentrische doppelblind geführte randomisierte kontrollierte Studie an insgesamt 12 niederländischen Kliniken. Hinsichtlich der Frühgeburtenrate < 37. Schwangerschaftswochen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den behandelten und den mit Placebo versorgten Frauen. Dieser stellte sich jedoch bezüglich der Geburt vor der 34. Woche und bezüglich neonataler Infektionen dar und zwar mit einem höheren Risiko nach Clindamycin-Behandlung. Die

Autoren schlussfolgern, dass der bakterizide Effekt dieses Substrats auch gegen die Laktobazillen eine Verschiebung der Scheidenflora zugunsten einer bakteriellen Vaginose bewirkt.

Den aktuellsten Beitrag lieferten Ugwumadu et al. mit ihren am 22.3.2003 im Lancet publizierten Daten. Im Rahmen einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblind Studie an 494 in der 12. – 22. SSW rekrutierten Schwangeren ließ sich zeigen, dass die Verabreichung von 300 mg Clindamycin oral 2 x täglich über 5 Tage die Frühgeburtlichkeit signifikant senkte ($p = 0,001$). Als primäre Outcomeparameter wurde hier außer der Frühgeburt vor der 37. SSW auch Daten zur Inzidenz des Spätaborts erhoben, auch für diesen Endpunkt resultierte unter Clindamycingabe ein größerer klinischer Erfolg (Verum 2/244 \triangleq 1%, Placebo 10/241 \triangleq 4% Frühgeburten). Hinsichtlich der Aufnahmequote auf die neonatologische Intensivstation oder das durchschnittliche Geburtsgewicht zeigten sich keine Unterschiede.

Die Autoren führen ihr Resultat auf den frühzeitigen Interventionszeitpunkt zu Beginn des 2. Trimenons einerseits sowie das von anderen Ansätzen abweichende orale Behandlungsregime andererseits zurück. Bei genauer Betrachtung der als „allgemeine geburtshilfliche Bevölkerung“ beschriebenen Studienpopulation zeigt sich allerdings auch hier, dass ein großer Anteil von Patientinnen behandelt wurde, die nach deutschen Maßstäben als Risikoschwangerschaft eingestuft worden wären, so lag die Rate derer mit vorangegangener Fehl- oder Frühgeburt in der Verumgruppe bei 36%, in der Placebogruppe bei 43%.

Die zweite Publikation der Arbeitsgruppe um McGregor von 1995 beschreibt eine nicht randomisierte Studie, die zunächst für 1260 Patientinnen geplant, defacto aber an 1138 Personen durchgeführt wurde. Verglichen werden zwei Studienphasen. In der ersten erfolgte die Beobachtung der Population, in der zweiten fand Behandlung - aber nicht an denselben Patientinnen - statt. Es handelte sich um Frauen, die sich mehrheitlich aus der schwarz-amerikanischen Bevölkerungsgruppe Amerikas rekrutierten. Über 60 % waren nicht verheiratet, etwa 20 % hatten Geschlechtskrankheiten in der Anamnese. Bei mehr als 10 % war eine Frühgeburt vorangegangen, über 30 % rauchten, etwa 4 % waren von Kokain oder Crack abhängig. Viele erschienen erst im zweiten (etwa 47 %) oder dritten Trimenon (24 %) zur ersten Vorsorgeuntersuchung in der laufenden Schwangerschaft. Es handelte sich also um ein Hochrisikokollektiv mit entsprechend hoher Prävalenz der bakteriellen Vaginose, nämlich 30,9 % in der Beobachtungsphase und 33,6 % in der Interventionsphase (Prävalenz der bakteriellen Vaginose bei Schwarz-Amerikanerinnen 42,9 %, bei Frauen anderer Abstammung 29 %).

Die Intervention selber bestand außer der Gabe von Clindamycin systemisch in zusätzlicher Antibiotikaverabreichung gemäß den Empfehlungen des Centers for Disease Control mit Ceftriaxone bei Neisseria gonorrhoeae, Erythromycin bei Chlamydia trachomatis, Metronidazol bei Trichomoniasis und Penicillin bei Bakteriose mit Streptokokken der Gruppe B. Die Prävalenz an Frühgeburten lag im allgemeinen Krankenhaus von Denver bei einer Rate von 13 %. Mit den hier beschriebenen Randbedingungen ließ sich zeigen, dass die Behandlung der bakteriellen Vaginose einen signifikanten Effekt zur Reduktion der Frühgeburtslichkeit hatte: Kamen in der Beobachtungsphase 18,8 % Frühgeburten bei Frauen mit Scheidenentzündung vor, so waren es in der Behandlungsphase nur 9,8 %. (für Schwangere mit BV werden in der Publikation allerdings keine Fallzahlen zum Outcome angegeben!) Die Autoren kommen unter diesen Umständen zu der Schlussfolgerung, dass Schwangere mit Risiko auf bakterielle Vaginose hin untersucht und behandelt werden sollten.

Als Zwischenergebnis kann für Behandlungsansätze mit Clindamycin festgehalten werden, dass die vaginale Applikation ungeeignet, die systemische möglicherweise geeignet ist, die Frühgeburtenrate bei Schwangeren mit bakterieller Vaginose zu senken. Studien, die lediglich darauf abzielen, die bakterielle Vaginose zu behandeln, resultieren nicht notwendigerweise in einer Reduktion der Frühgeburtenrate.

Die folgenden vier Untersuchungen befassen sich mit der Interventionsmöglichkeit durch systemische Metronidazolgabe.

Morales et al. untersuchte ein Risikoklientel in Florida. In diese Studie wurden nur Frauen mit Zustand nach Frühgeburt in der letzten Schwangerschaft aufgenommen. Etwa 50 % waren „african-americans“. Die Behandlung mit 250 mg Metronidazol drei Mal täglich über sieben Tage war erfolgreich für alle betrachteten Outcome-Parameter,

- mehr als eine stationäre Behandlung wegen vorzeitiger Wehentätigkeit,
- Frühgeburt,
- niedriges Geburtsgewicht und
- vorzeitiger Blasensprung.

Überraschenderweise zeigte sich bei fünf behandelten Patientinnen ein positiver Test auf bakterielle Vaginose auch zum Geburtszeitpunkt.

Auch Hauth et al. untersuchen ein Hochrisikokollektiv. Von allen für die Studie rekrutierten Schwangeren, hatten etwa 40 % zu Beginn der Schwangerschaft weniger als 50 Kilogramm gewogen, 60 % Zustand nach Frühgeburt und 70 % waren Angehörige des schwarzen

Bevölkerungsanteils Amerikas. Die Prävalenz für die bakterielle Vaginose lag hier bei 40 %. 29,7 % der behandelten und 30,3 % aus der Placebo-Gruppe einen Konsum von Alkohol, Tabak oder illegaler Drogen während der Schwangerschaft an. Die Autoren weisen darauf hin, dass sie sich deswegen für Metronidazol entschieden haben, weil diese Substanz die Laktobazillen schon im Gegensatz zu Amoxicillin.

Die Untersuchung zeigte, dass Schwangere mit bakterieller Vaginose von der Behandlung profitieren - dies gilt auch, wenn zusätzliche Risiken durch vorangegangene Frühgeburt oder Untergewicht vor Eintritt der Schwangerschaft vorliegen. Allerdings waren Frühgeburten von 34 Schwangerschaftswochen oder früher bei den Frauen häufiger, die behandelt wurden, obwohl sie keine bakterielle Vaginose hatten. Die Autoren diskutieren den Zusammenhang zwischen der Wirkung des Medikaments auf die bakterielle Vaginose und die Inzidenz der Frühgeburten.

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangt auch die Gruppe um Helen McDonald in Australien. An dieser Studie nahmen letztlich 857 Frauen überwiegend europäischer Herkunft teil. In etwa 30 % war mindestens ein Elternteil arbeitslos. Die Behandlung erfolgte systemisch mit Metronidazol (400 mg) zwei Mal am Tag über zwei Tage und war nur in der Subgruppe derjenigen Schwangeren, bei denen eine Frühgeburt vorausgegangen war, der Placeboverabreichung überlegen: Frühgeburtenrate in der Verumgruppe hier $2/22 \triangleq 9,1$ % im Vergleich zu Placebo mit $10/24 \triangleq 41,7$ %. Bei den Frauen ohne zusätzliche Risiken zeigte sich kein Unterschied. Die Prävalenz für Frühgeburt liegt bei Frauen kaukasischer Abstammung in Australien bei 7,5 %. Zusammenfassend stellen die Autoren klar, dass ein Screening-Programm für Frauen mit geringem Risiko nicht evidenzbasiert propagiert werden kann, es sich dagegen aber lohnt, wenn ein Zustand nach vorangegangener Frühgeburt besteht. Die Erforschung weiterer Risikofaktoren und warum diese im Zusammenhang mit einer bakterielle Vaginose stehen, sollte dringend intensiviert werden.

Die letzte der hier beschriebenen Einzelstudien von Carey et al. berichtet über einen randomisierten kontrollierten Ansatz im Rahmen einer Multicenterstudie in den USA. Auch hier sind die sozialen Randbedingungen der untersuchten Schwangeren nicht auf Deutschland übertragbar. Über 70 % sind Schwarz-Amerikanerinnen, etwa 60 % waren unverheiratet. Verabreicht wurde eine Stoßtherapie von zwei Kursen mit zweimal zwei Gramm Metronidazol. Damit ließ sich kein Effekt auf die Frühgeburtsrate nachweisen. Die bakterielle Vaginose war bei 22,2 % nach dem ersten Behandlungskursus weiterhin vorhanden. Es blieb ungeklärt, ob die Dosis des verabreichten Medikaments in dieser Studie

nicht ausreichend gewesen ist oder sich die Frauen eventuell beim Geschlechtsverkehr reinfiziert hatten.

5.2 Metaanalysen / Übersichtsarbeiten

Mehrere Übersichtsarbeiten befassen sich mit dem Zusammenhang zwischen bakterieller Vaginose und Frühgeburtsrisiken. Davon lassen sich zwei als Metaanalysen klassifizieren. Zu Beginn der 90er Jahre lagen noch zu wenige Studien vor, um die Evidenz der Effektivität etwaiger Interventionen zu belegen. Nichts desto trotz seien aus der Arbeit von Reynolds die drei wichtigsten Fragen an ein solches Resümee übernommen:

1. *„Sollten Schwangere auf bakterielle Vaginose gescreent werden und wenn, welche diagnostischen Methoden sind am genauesten und auch kosteneffektiv?“*
2. *„Sollte eine Behandlungsstrategie für Schwangere mit positivem Screeningergebnis etabliert werden und wenn, welche Antibiotika sollten ausgewählt werden?“*
3. *„Sollten die Partner dieser Frauen ebenfalls behandelt werden?“*

Auch die Arbeitsgruppe um Gibbs et al. stellt die richtigen Fragen, u.a. nach dem spezifischen Keimnachweis für spezifische Therapien, kann aber 1992 auf nur vier Studien aus den 80er Jahren zurückgreifen und deren widersprüchliche Ergebnisse beschreiben. Aus neuerer Zeit liegen zwei Metaanalysen vor. Als Cochrane-Review erschien am 29. Juli 1998 ein Review von Brocklehurst und McDonald mit dem Titel „Interventions for Treating Bacterial Vaginosis in Pregnancy“. In diese Untersuchung wurden fünf randomisierte Studien eingeschlossen, die alle den Effekt einer antibiotischen Behandlung gegen Placebo oder Nichtbehandlung untersuchten, nämlich Duff 1991, Hauth 1995, Joesoef 1995, Mc Donald 1997 und Morales 1994. Aufgrund der zusammengefassten Ergebnisse dieser Analyse ergibt sich keine Evidenz für Screeningmaßnahmen bei asymptomatischen Frauen, wohl aber der Hinweis darauf, dass Schwangere mit einer vorangegangenen Frühgeburt und einer bakteriellen Vaginose von einer antibiotischen Behandlung hinsichtlich des Frühgeburtsrisikos einer nachfolgenden Schwangerschaft profitieren könnten. Hinsichtlich des wirksamsten antibiotischen Regimes werden weitere Studien gefordert. Mit dem Autor der Studie, Herrn Dr. Peter Brocklehurst, Direktor der National Perinatal Epidemiology Unit des Instituts of Health Sciences in Oxford, wurde Kontakt aufgenommen. Demnach ist eine aktualisierte Version des Reviews derzeit in der Cochrane Library in Arbeit.

Die zweite Metaanalyse erfolgte durch die Arbeitsgruppe von Jeanne-Marie Guise et al. in Amerika (Oregon Health Sciences University Evidence-based Practice Center, im Auftrag der Agency Healthcare Research and Quality, Rockville, MD) und wurde 2001 publiziert. In die Studie wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Untersuchungen aufgenommen.

Mit den Daten dieser sieben Studien (d.h. alle oben unter Einzelstudien aufgeführten Publikationen mit Ausnahme der von McGregor 1995) ließ sich kein Vorteil durch Behandlung der bakteriellen Vaginose für Schwangere mit durchschnittlichem Risiko hinsichtlich irgendeines geburtshilflichen Ergebnisses nachweisen. Die Ergebnisse an Hochrisikopopulationen, d.h. Schwangeren mit vorangegangener Frühgeburt waren nicht ergebnishomogen. Das negative Ergebnis von Carey lässt sich möglicherweise auf eine unzureichende Dosierung der Stoßtherapie zurückführen. Allerdings gab es auch Subgruppen, für die die Behandlung mit einem erhöhten Risiko auf Frühgeburt einhergehen kann. Dies betraf Frauen ohne bakterielle Vaginose, die mit Antibiotika behandelt wurden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es einer genaueren Charakterisierung der Bevölkerung bedarf, die möglicherweise von einer Behandlung der bakteriellen Vaginose profitiert, möglichen negativen Wirkungen sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Die beiden zuletzt genannten Arbeiten sind sicherlich die strengsten Auswertungen aus bisher vorliegenden Reviews.

Kurz gefasst und ohne die zugrunde liegenden Arbeiten in extenso aufzuführen, kommt Gibbs in der zweiten Auflage des Lehrbuches „Protocols for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology“ (2000) zum selben Ergebnis: *„Zwei aktuellere randomisierte Studien und eine Untersuchung mit historischer Kontrolle zeigten einen günstigen Effekt der pränatalen Behandlung bakterieller Vaginose bei Frauen mit bakterieller Vaginosis, die ein hohes Risiko für eine Frühgeburt hatten, d.h. solchen Patientinnen mit Zustand nach Frühgeburt in einer vorangegangenen Schwangerschaft oder anderen Risikomerkmale.“*

Oleszczuk und Keith führen den Sachstand aus Studien im Jahre 2000 korrekt auf und kommen dabei zur Erkenntnis, dass *„No clear indication exists for implementing a screening program for bacterial vaginosis in pregnancy“*. Auf die Erfurter Frühgeburtenvermeidungsaktion und ein ähnliches kürzlich in Polen gestartetes Programm wird verwiesen. Richtig wird erwähnt, dass sich jedes Screeningprogramm aus Sicht eines für die Bevölkerung resultierenden Vorteils heraus rechtfertigen lassen muss. Dies setzt den Nachweis effektiver Behandlungsmöglichkeiten voraus. Dennoch kommen die Autoren am Ende ihres Artikels zu dem Schluss, ein effektives Screeningprogramm zu fordern. Dieses Fazit ist aufgrund der bislang ausstehenden Nachweise für den Nutzen einer Therapie asymptomatischer Schwangerer nicht nachvollziehbar.

Sobel befasst sich in seinem Artikel mit dem Zusammenhang zwischen bakterieller Vaginose und Frühgeburt als Nebenaspekt. Für die Diagnostik reicht der Befund aus dem Nativpräparat oder der Gramfärbung. Kulturen führen nicht weiter und sind zu teuer. Bislang

ist der richtige Zeitpunkt für das Screening in der Schwangerschaft nicht beschrieben. Was die therapeutische Intervention angeht, so ist die Rate an Spontanheilungen einer asymptomatischen bakteriellen Vaginose hoch, allerdings auch die Rückfallquote bei Patientinnen, die zunächst auf eine Behandlung angesprochen hatten. Hillier konnte zeigen, dass dies bei 30 % der Patientinnen innerhalb von drei Monaten der Fall war. Sobel kommt zu dem Schluss, dass es sinnvoll wäre, Studien mit Verabreichung von Laktobazillen durchzuführen, um die bei der bakteriellen Vaginose vorliegende Dysbalance der Vaginalflora wiederherzustellen. Der alleinige Nachweis von Bakterien scheint keine hinreichende Erklärung für das Auftreten einer Frühgeburt zu sein. Zu dieser Erkenntnis kommen auch Garland et al. hinsichtlich der B-Streptokokken aus einem allerdings sehr niedrig vaginal, fast perineal, entnommenen Abstrich. Carey et al. konnte zeigen, dass antepartale Kulturen von *Ureaplasma urealyticum* nicht brauchbar sind, um das Schwangerschaftsergebnis vorherzusagen. Neuere mikrobiologische Erkenntnisse weisen darauf hin, dass es zur Auslösung von infektiösen Krankheitserscheinungen weniger auf das Vorhandensein der Bakterien und den Nachweis irgendwelcher Spezies ankommt, als vielmehr auf deren Aktivierungslevel. Welche Faktoren allerdings Mikroorganismen zur Aggressivität stimulieren könnten, ist derzeit unklar (Prof. Dahlhoff, persönliche Mitteilung).

6. Daten aus der deutschsprachigen Literatur

Eine Reihe aufgefundener Publikationen trägt zur Thematik dieser Grundsatzstellungnahme wenig bei, da sich diese Arbeiten im wesentlichen auf Labortests oder Behandlungsstrategien in der Akutsituation einer drohenden Frühgeburt beziehen: Rimbach et al. 1993 zum Speziesnachweis für *Chlamydia trachomatis* (also vor Einführung des Screening auf Chlamydien in die Mutterschaftsrichtlinien am 1.4.1995), Hampl et al. 1994 zur quantitativen Bestimmung von fetalem Fibronectin im Zervikovaginalabstrich sowie Faber et al. 1995 und 1997 zur Sinnhaftigkeit der Behandlung bei bereits manifester Symptomatik. Die letzt genannte Arbeit von 1997 befasst sich mit Ausmaß und Art der vaginalen Keimbesiedlung und seiner Bedeutung für das Auftreten einer Frühgeburt. Hier konnte für die Verteilung der Erregergruppen kein Unterschied zwischen den Risikokollektiven gefunden werden. Der Zusammenhang zwischen der bakteriellen Vaginose und der drohenden Frühgeburt erscheint den Autoren weiter klärungsbedürftig.: *„Dabei kann davon ausgegangen werden, das eine pathologische vaginale Keimbesiedelung allein nicht ausreicht, ein Infektionsgeschehen, das zu vorzeitiger Wehentätigkeit oder Blasensprung führt, auszulösen. Dies wird vor allem durch die hohe Prävalenz pathogener Erreger auch bei unauffälligen Schwangerschaften deutlich.“*

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Daten der hier und in der Diskussion berücksichtigten Publikationen im Überblick:

Tabelle 3: Daten aus der deutschsprachigen Literatur

| Autor Land Jahr d. Publikation | Art der Studie/ Studienpopulation | Diagnose- stellung | Intervention | Appl. Art | wann in SS ? | Dosis | Compliance- Kontrolle | Partner- beh. | Angaben zum Wirksamkeits- nachweis |
|--------------------------------------|---|----------------------------------|---|----------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|------------------|--|
| Saling Berlin 1991 | nicht-randomisierte Kohortenstudie mit hist. Vergleich | klin. U. (u.a. pH >4,2) | Frühgeburten- vermeidungs- programm (multiple Medikamente und Maßnahmen | unter- schiedlich | droh. Früh- geburt | ? | ja | nein | nicht bezogen auf behandelte Schwangere Angaben zur Häufigkeit untergewichtiger Kinder vor und nach Einführung des Programms |
| Hengst Berlin 1992 | nicht-random. Vergleich 161 aus SS-Vorsorge (200 stat. wegen droh. FG behandelte Schwangere) | klin. U. pH > 4,5 Kulturen | Laktobazillen + Erythromycin bei Chlamydien- nachweis | vag. + oral | Vor- sorge | 1 Tab. 6-12 Tage | ? | nein | ausgewählte Zwischenergeb- nisse aus einer laufd. Studie: Rate verkürzter Tragzeiten <37. SSW mit und ohne Therapie bei pH > 4,5 bzw. in der Kontrollgruppe pH < 4,5 |
| Charisius Bad Pyrmont 1994 | Fallserie 50 Pat. mit vorz. Wehen oder vorz. BS 6 lost-to-follow-up | klin. U. (u.a. pH ≥ 4,5) | Frühgeburten- vermeidungs- programm n. Saling | unter- schiedlich | 23. - 34. SSW | ? | ja | nein | Entbindung vor oder nach 37. SSW wird nur auf die erhobenen Befunde bezogen, keine Angaben zur klin. Intervention im EZ |

| Autor Land Jahr d. Publikation | Art der Studie/ Studienpopulation | Diagnose- stellung | Intervention | Appl. Art | wann in SS ? | Dosis | Compliance- Kontrolle | Partner- beh. | Angaben zum Wirksamkeits- nachweis |
|---------------------------------------|--|---|----------------------------|--------------|-----------------|------------------|--------------------------|------------------|--|
| Dennemark Berlin 1997 | Nicht-randomisierte Studie | klin. U. Zytologie | | | 14. SSW | | | | Ergebnisse bei BV hinsichtl. Frühgeburtsrate < 37. SSW |
| | A= Screening, Beh. mit Clindamycin =300 | | 2% Clindamycin Creme | vag. | | Dosis? 6 Tage | nein | nein | n % 3/63 4,8 |
| | B=Screening, Beh. mit Laktobazillen =300 | | Laktobazillen | vag. | | Dosis? 6 Tage | nein | nein | 13/62 21 |
| | C=kein Screening, keine Beh. =300 | - | - | - | | - | - | - | - - |
| Friese Rostock 2000 | | | | | | | | | Vergleich zweier lokaler Antiseptika bei BV an <u>nicht</u> – Schwangeren |
| Hoyme Thüringen 2002 1. Teil | Studie mit 381 ausgewählten Schwangeren in Erfurt | pH-Selbst- messung +SS- Vorsorge | ? | ? | ? | ? | ? | ? | Frühgeburtsrate < 37. SSW in % für Kontrollen und Teilnehmerinnen, letztere differenziert n. pH ≤ 4,4 bzw. pH ≥ 4,7 |

| Autor Land Jahr d. Publikation | Art der Studie/ Studienpopulation | Diagnosestellung | Intervention | Appl. Art | wann in SS ? | Dosis | Compliance-Kontrolle | Partnerbeh. | Angaben zum Wirksamkeitsnachweis |
|--------------------------------|---|-------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------|-------|----------------------|-------------|---|
| Hoyme 2. Teil | flächendeckende Ausweitung auf Thüringen ohne Angabe zur Anzahl der teilnehmenden Schwangeren | pH-Selbstmessung +SS-Vorsorge | ? | ? | ? | ? | ? | ? | Daten der Thüringer Perinatalerhebung ohne Bezug auf die Intervention im EZ |
| Kiss Wien 2002 | RCT | klin. U, Gram, Kulturen | Clindamycin | zunächst vaginal, bei Rezidiv oral | 16.-20. SSW | ? | ? | ? | Zwischenauswertung mit 25% der geplanten Fallzahl nach Geburtsgewicht |
| | A=Behandelte =561 B= nicht- Behandelte =551 | | | | | | | | |

Am ausführlichsten hat sich in Deutschland sicherlich Saling mit der Frage einer möglichen Vermeidung infektionsbedingter Frühgeburten beschäftigt. Die Idee eines Frühgeburtenvermeidungsprogramms mit einem umfangreichen diagnostischen und therapeutischen Repertoire geht wohl auf ihn zurück (siehe z. B. „Vermeidung von Spätaborten und risikoreichen Frühgeburten – für die Routine geeignete Maßnahmen“ 1991). Demnach werden außer einer pH-Messung des Scheidensekrets auch die Anamnese der Patientin, der Palpationsbefund, möglicherweise Ergebnisse von Bakterienkulturen, der Zervixsonographie und einer CRP-Bestimmung berücksichtigt, um den Gefährdungsgrad der Schwangeren einschätzen zu können. Die therapeutischen Maßnahmen gliedern sich ebenfalls entsprechend dem Risikolevel zwischen großem und kleinem totalem Muttermundverschluss, der azidierenden Lokalthherapie mit oder ohne Antibiotikagabe bis hin zur systemischen Verabreichung von Breitbandantibiotika, Tokolyse und Lungenreifungsbehandlung.

Charisius veröffentlichte 1994 seine Erfahrungen mit einem solchen Frühgeburtenvermeidungsprogramm an allerdings sehr kleinen Fallzahlen aus dem Kreiskrankenhaus Hameln-Pyrmont bei Schwangeren mit vorzeitigen Wehen oder vorzeitigem Blasensprung. Es ließ sich trotz des Einsatzes systemischer Antibiose, lokaler und tokolytischer Therapie bei 14 von 50 Patientinnen keine entscheidende Schwangerschaftsverlängerung erzielen.

Von Saling selbst wurde 2000 im „Frauenarzt“ zum aktuellen Stand des von ihm entwickelten Programms referiert. Modifizierend zur vorgenannten Arbeit propagiert er jetzt eine Konzentration auf den wesentlichen Teil des Programms, nämlich die pH-Wertmessung des Scheidensekrets. Weitere aufwendige Untersuchungen sollten nur nach Bedarf durchgeführt werden. Allerdings bestehen die Interventionsvorschläge weiterhin in einem polypragmatischen Ansatz, der sowohl die Verabreichung von Laktobazillus-acidophilus-Präparaten wie eine antiinfektiöse Therapie, Tokolytika und auch psychosoziale Interventionen in Betracht zieht (letztere werden vom Autor als zu aufwendig und ineffektiv verworfen).

Der von Saling entwickelte CAREPLAN® VpH-Testhandschuh wird in zwei Versionen hergestellt:

- eine für den Arzt mit der Messfläche auf dem Handschuh in der Mitte des Zeigefingermittelgliedes fixiert, so dass die Indikatorschicht bei der vaginalen Untersuchung befeuchtet wird,

- die zweite Version ist für die Selbstuntersuchung durch die Schwangere gedacht; hier befindet sich die Indikatorschicht in der Gegend der Zeigefingerkuppe.

In beiden Fällen soll der pH-Wert im Introitusbereich gemessen werden. Was die praktische Durchführung der Selbstvorsorgeaktion für Schwangere angeht, so wird den Patientinnen empfohlen, zweimal wöchentlich ihren Scheiden-pH-Wert zu messen. Das Indikatorpapier ist so beschaffen, dass es bei erhöhten pH-Werten ab etwa 4,7 von gelb nach blau umschlägt. Die Schwangere soll dann zunächst selbst überlegen, ob das Messergebnis valide ist oder durch Messung nach dem Geschlechtsverkehr oder Benetzung der Indikatorschicht mit Urin gestört gewesen sein könnte. Sollte sich der auffällige blaue Farbton bei Wiederholung wieder einstellen, sucht sie ihre Frauenärztin bzw. ihren Frauenarzt auf. Außerdem wurde den Schwangeren Informationsmaterial an die Hand gegeben (also eine zweite zusätzliche Intervention im Sinne einer Beratung durchgeführt), welche abklärungsbedürftige Auffälligkeiten erläutert. Es gibt keine empirischen Daten zur Validität des Vorgehens.

Die von Saling aufgeführten Ergebnisse wurden den von Hoyme im Rahmen der Thüringer Frühgeburtenvermeidungsaktion gewonnenen Daten entnommen. Deswegen geht die Stellungnahme an dieser Stelle auch direkt auf die Publikation von Hoyme, Möller und Saling zu den Ergebnissen der Thüringer Frühgeburtenvermeidungsaktion 2000 in der Fachzeitschrift „Geburtshilfe und Frauenheilkunde“ über. Dargestellt werden zwei prospektive Erhebungen zum Einsatz der von Saling entwickelten „Selbstvorsorge-Aktion“ mit Hilfe der zweimal wöchentlich von der Schwangeren selbst gemessenen pH-Werte im Scheidensekret.

Die erste Untersuchung erfolgte 1998. 381 Schwangere nahmen an der Aktion teil, 2341 Frauen dienten als Kontrolle.

Tabelle 1 der o.g. Publikation stellt die Ergebnisse in Bezug auf den Entbindungszeitpunkt in Schwangerschaftswochen in Prozentzahlen dar, nicht in Fallzahlen. Demnach haben die an der Aktion teilnehmenden Frauen signifikant seltener Frühgeburten gehabt als die Kontrollpersonen. Betrachtet man aber die differenzierten Ergebnisse, je nachdem ob sich in 308 Fällen ein unauffälliger pH-Wert \leq als 4,4 oder 73 Fällen ein auffälliger pH-Wert von \geq 4,7 als Messwert ergab, so zeigt sich, dass die Frühgeburtsrate bei den auffällig Diagnostizierten höher lag als bei den unauffälligen und gleich hoch wie bei den Kontrollpersonen. Auch die Rate vorzeitiger Blasensprünge war in diesem als Risikokollektiv identifizierten Klientel höher.

Tabelle 4: Frühgeburtenvermeidungsaktion, Erfurt 1998 (n = 2722), entnommen aus Hoyme et al. 2002

| <i>Entbindung (SSW)</i> | <i>Kontrolle (n = 2341)</i> | <i>Teilnehmer</i> | | |
|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | | <i>gesamt (N = 381)</i> | <i>pH ≤ 4,4 (n = 308)</i> | <i>ph ≥ 4,7 (n = 73)</i> |
| ≥ 37+ 0 | 87,7 % | 91,9 % | 92,9 % | 87,7 % |
| 32 + 0/36 + 6 | 9,0 % | 7,9 % * | 6,8 % | 12,3 % |
| < 32 + 0 | 3,3 % | 0,3 % ** | 0,3 % | 0 |
| vorz. BS | 30,8 % | 22,8 % *** | 20,5 % | 32,9 % |

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

In den weiteren Ergebnistabellen wird leider nicht mehr nach Messergebnis der pH-Messung differenziert, sondern nur noch zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen an der Aktion unterschieden. Darüber hinaus bleibt unklar, welche Intervention auf diesen Befund hin genau erfolgt ist, dies blieb nämlich den an der Aktion teilnehmenden Frauenärzten überlassen. Es war zu entscheiden, ob

- entweder ein physiologischer Zustand vorliegt,
- es sich tatsächlich um eine pH-Wert-Erhöhung ohne oder mit bakterieller Vaginose handelte oder
- ein stationär behandlungsbedürftiger Befund vorlag.

Je nachdem konnte der behandelnde Arzt entweder

- keine Therapie,
- eine Therapie mit Laktobazillen,
- die Behandlung mit Clindamycin-Vaginalcreme oder
- eine Klinikeinweisung veranlassen.

Dieses Prozedere wurde auch bei der flächendeckenden Ausweitung der Aktion auf alle Schwangeren im Lande beibehalten. Der Publikation ist nicht zu entnehmen, wieviele Schwangere tatsächlich teilgenommen haben, welche Ergebnisse die pH-Selbstmessung erbracht hat und wie auf diese im weiteren Verlauf von Seiten der betreuenden Frauenärzte reagiert wurde. Die Effektivität der Maßnahme macht sich den Autoren nach am Rückgang der Frühgeburtsrate in der Thüringer Perinatalerhebung bemerkbar, wenn man die Daten des ersten Halbjahres 2000 mit jenen des zweiten Halbjahres vergleicht. Allerdings differenzieren diese Daten nicht danach, ob es sich um Fälle handelt, die tatsächlich an der Aktion teilgenommen haben oder nicht. Die Frühgeburtenrate < 37. SSW des zweiten Halbjahres liegt mit 8,19% tatsächlich niedriger als die des ersten Halbjahres (8,5%), ohne

dass man genau weiß, ob und wenn ja, welche der verschiedenen Interventionsstrategien hier wirksam gewesen sein könnten.

Über einen weiteren Ansatz zum Infektionsscreening berichten Kiss et al. aus der Universitätsfrauenklinik Wien. In Zusammenarbeit mit niedergelassenen Frauenärzten wird im Rahmen der Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen zwischen der 16. und 20. Schwangerschaftswoche ein einfaches Screening nach vaginalen Infektionen durchgeführt. Alle Präparate werden gramgefärbt und bei positivem Befund in bakterielle Vaginose, Trichomonadeninfektion und vaginale Kandidose unterschieden. Danach folgt eine computergestützte Randomisierung in zwei Gruppen, die Studiengruppe und die Kontrollgruppe. Für erstere gilt folgendes Prozedere: Der behandelnde Frauenarzt erhält einen Befund und behandelt die Patientinnen mit bakterieller Vaginose mit Clindamycin vaginal (bei Rezidiv auch oral), mit einer lokalen antimykotischen Therapie bei Pilzinfektionen und mit Metronidazol bei Trichomonas vaginalis. Bei den Patientinnen der Kontrollgruppe erhält der behandelnde Frauenarzt keinen Befund, es werden keine therapeutischen Konsequenzen gezogen. Die im August 2002 publizierte Veröffentlichung gibt eine Zwischenauswertung der bisherigen Ergebnisse bei noch ungenügender Power der Studie wieder, da die vorgegebenen Fallzahlen noch nicht erreicht waren. Zur Prävalenz der verschiedenen vaginalen Infektionen und zur Frühgeburtsrate in Wien und Österreich kommen die Autoren zu folgenden Ergebnissen: In 20 % der Untersuchten liegt eine Infektion vor, bei 7,4 % bestätigt sich die bakterielle Vaginose bei asymptomatischen Schwangeren. Die Frühgeburtenrate liegt im Österreich bei etwa 9 %, wenn man die Geburten vor der 37. Schwangerschaftswoche in Betracht zieht und bei etwa 6 %, wenn man ein Geburtsgewicht < als 2500 g zugrunde legt. Bislang konnten 2543 der eingebrachten Fälle in die Auswertung eingebracht und 1112 Datensätze vollständig ausgewertet werden. In der Interventionsgruppe war die Anzahl kleiner Frühgeborener unter 1900 g mit $n = 5$ signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe mit $n = 14$. Bei den größeren Gewichtsklassen zeigt sich ein nicht signifikanter Unterschied in beiden Gruppen. Die Beurteilung der Ergebnisse nach Abschluss der Studie bleibt abzuwarten.

7. Diskussion

Screeningmaßnahmen sind dann und nur dann sinnvoll, wenn effektive Therapieansätze für die gesuchte Auffälligkeit belegt sind. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der Thüringer Frühgeburtenvermeidungsaktion noch nicht geeignet, um einen Antrag auf flächendeckende Ausweitung der Selbstuntersuchung asymptomatischer Schwangerer auf erhöhten pH-Wert des Scheidensekrets zu befördern.

Das wirksame Agens einer wünschenswerten Reduktion der Frühgeburtenrate muss hier erst noch identifiziert werden. Solange die Teilnahme an der Aktion unabhängig vom Messergebnis eine landesweit geringere Frühgeburtenrate zu Wege bringt, kann von einer effektiven Behandlungsstrategie noch keine Rede sein. Die Thüringer Daten sollten sorgfältig aufbereitet werden, damit genau bestimmt werden kann, bei welchen Schwangeren welche Intervention zu welchem Ergebnis geführt hat. Anhand der Ergebnistabelle ergibt sich, dass die Frauen mit erhöhtem pH-Wert des Scheidensekrets hinsichtlich der Frühgeburtenrate schlechtere Ergebnisse hatten.

Auch die Auswertung der Studien mit ausschließlich systemisch-antibiotischem Behandlungsansatz lässt noch viele Fragen offen. Sicher ist, dass die Rahmenbedingungen zur Prävalenz der bakteriellen Vaginose aber auch zur Art der Schwangerenvorsorge aus Amerika sich nicht auf die deutschen Verhältnisse übertragen lassen.

Fazit aus diesen Studien ist, dass die antibiotische Behandlung die bakterielle Vaginose beseitigen kann. Eine positive Wirkung auf die Frühgeburtenrate wird in 4 von 9 Studien beschrieben:

- bei Ugwumadu für ein allgemein-geburtshilfliches Klientel, dem bei genauerer Betrachtung durchschnittlich 40% Schwangere mit vorangegangener Fehl- oder Frühgeburt zugerechnet werden müssen,
- bei Morales für Schwangere nach vorangegangener Frühgeburt,
- bei Hauth in einem Hochrisikokollektiv, hier auch für die Subgruppen bei Zustand nach vorangegangener Frühgeburt oder Untergewicht vor Eintritt der Schwangerschaft und
- bei Mc Donald nur in der Subgruppe nach vorangegangener Frühgeburt.

Die Autoren der verschiedenen Metaanalysen kommen folgerichtig zu dem Schluss, dass ein Screening sich, wenn überhaupt, dann nur für diese anamnestischen Risikogruppen lohnt. Allerdings fragt man sich, was an der Behandlung denn wirksam ist. Die positive Beeinflussung des Untergewichts durch Antibiotika verlangt nach einer plausibleren Erklärung des Wirkzusammenhangs. Hier wäre nach den Ursachen für die vorangegangene Frühgeburt zu fragen: Handelte es sich um Frauen, die postpartal eine Endometritis durchgemacht haben? Wirkt die Therapie überhaupt nur bei Schwangeren mit Adnexitiden in der Vorgeschichte? Wäre es also nötig, die bakterielle Vaginose im Verlauf des Sexuallebens zu untersuchen, nicht nur während der Schwangerschaft? Ist die Dysbalance der Scheidenflora nur ein Indikator für einen anderen noch unbekanntem Parameter, der die Wirksamkeit antibiotischer Therapieansätze besser erklären könnte? Vor dem Hintergrund nach wie vor bestehender Risiken hinsichtlich der Embryotoxizität für die systemisch eingesetzten Medikamente Clindamycin und Metronidazol stellt sich auch die Frage, ob die Substitution von Laktobazillen für Patientinnen mit bakterieller Vaginose und den o.g.

anamnestischen Risikofaktoren sogar ausreichend wäre oder auch lokale Antiseptika in Frage kämen.

Unter den für diese Stellungnahme recherchierten Publikationen finden sich dazu interessante Ansätze „aus ausgewählten Ergebnissen“ zur Laktobazillen-Substitution z.B. bei Hengst et al. 1992 sowie zur Effektivität lokaler Antiseptika bei Friese et al. 2000 (hier allerdings nicht an Schwangeren untersucht), und eine kontrollierte Studie von Dennemark et al. (1997). Hier wurden in 3 Berliner Praxen je 300 Schwangere anlässlich der ersten Vorsorgeuntersuchung rekrutiert. In der 14. Schwangerschaftswoche erfolgte ein Screening auf bakterielle Vaginose in Praxis A und B, die Patientinnen aus Praxis C dienten als Kontrollgruppe. Bei positivem Befund („clue cells“ und klinischen Kriterien) wurden die Schwangeren in Praxis A über 6 Tage mit 2 % Clindamycin vaginal, jene aus Praxis B genauso lange mit einer Zubereitung aus Laktobazillen behandelt.

Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Reduktion der Frühgeburtlichkeit, sowohl für alle Studienpatientinnen wie auch für die mit nachgewiesener bakterieller Vaginose (Inzidenz dafür 21 % in Praxis A, 20,7 % in Praxis B). Der Effekt war bei Anwendung des lokalen Antibiotikums ausgeprägter. Die Autoren führen ihre abweichend von anderen Untersuchern durchgängig positiven Ergebnisse mit lokaler Clindamycinapplikation auf den relativ frühen Behandlungszeitpunkt in der 14. SSW zurück. Die methodische Schwäche einer nicht vorgenommenen Randomisierung wird kritisch angemerkt.

Auch eine gesundheitsökonomische Studie zu diesem Ansatz wurde publiziert (Müller et al. 1999). Leider sind die Kostensätze nicht nachvollziehbar dargelegt, insbesondere fehlen die Behandlungskosten der frühgeborenen Kinder.

Festzuhalten ist, dass dieser Screening- und Behandlungsansatz zwar an kleinen Fallzahlen, aber mit einem definierten Design unter deutschen Randbedingungen effektiv war und ohne pH-Selbstbestimmung auskam.

Was die Eigenleistung der Schwangeren an Untersuchungsprozeduren angeht, kämen sowieso noch einige praktische Fragen ins Blickfeld, die auch geklärt werden müssten, bevor über die flächendeckende Anwendung eines solchen Programmes entschieden werden kann. Nach § 92 Abs. 1 Nr. 4 SGB V beziehen sich die Mutterschaftsrichtlinien ausdrücklich auf die ärztliche Betreuung in der Schwangerschaft, nicht auf Maßnahmen der Selbsthilfe. Vor- und Nachteile beider Ansätze wären genauso zu diskutieren, wie Interventionen, die den positiven Screeningbefund einer bakteriellen Vaginose zytologisch und klinisch sichern. Nachweislich stört Sperma und Urin die Genauigkeit der pH-Wert-

Messung, selbstverständlich ist auch Seife in Betracht zu ziehen. Unabhängig von der fehlenden Validitätsprüfung der zuhause erhobenen Befunde wäre auch der Einfluss dieser Störfaktoren bei deren Interpretation zu berücksichtigen. Last not least geht es um die Abschätzung des Zusatznutzens einer zusätzlichen Untersuchung im Verhältnis zu den bereits bestehenden Maßnahmen der Schwangerenvorsorge.

Glantz hat ein Nomogramm entwickelt, mit dem sich der Effekt des Screenings abschätzen lässt, je nach Prävalenz der bakteriellen Vaginose und der Frühgeburtsrate der zu betreuenden Bevölkerung. Setzt man für Deutschland die Prävalenz der bakteriellen Vaginose mit 20 % und die Frühgeburtsrate mit maximal 9 % an (nach Daten der hessischen Perinatalerhebung liegt die Frühgeburtlichkeit seit 1990 unverändert bei 7 %, siehe GebFra Refresher 21, Januar 2003, Therapie der drohenden Frühgeburt Teil 1 Supplement der Fachzeitschrift „Geburtshilfe und Frauenheilkunde“), kommt man auf ein Ausmaß von 17 % für die Reduktion der Frühgeburtsrate, was sich in 1,5 pro 100 Fälle übersetzen ließe. Was ließe sich hinsichtlich der Frühgeburtenrate gewinnen, wenn die Inanspruchnahme der bestehenden Schwangerschaftsvorsorge adäquat wäre? Daten der Perinatalerhebung 2001 aus Baden-Württemberg zeigen, dass sich eine unzureichende Inanspruchnahme der Vorsorgeuntersuchungen mit weniger als fünf Untersuchungsterminen bereits signifikant auf die Frühgeburten- und Verlegungsrate auswirkt (Simoes et al. persönliche Mitteilung).

8. Fazit

Die verschiedenen Strategien zur Senkung der Frühgeburtenrate werden auf dieser Grundlage wie folgt bewertet:

1. Der Zusammenhang zwischen bakterieller Vaginose und Frühgeburtlichkeit ist im Sinne eines erhöhten Risikos nachgewiesen.
2. Der pH-Wert des Scheidensekrets ist ein geeigneter Indikator für eine bakterielle Vaginose.
3. Es gibt keinerlei Daten, die die Aussagekraft der pH-Bestimmung zur Diagnostik der behandlungsbedürftigen bakteriellen Vaginose quantifizieren. Auch im Rahmen der Thüringer Frühgeburtenvermeidungsaktion wird die Diagnose der bakteriellen Vaginose nicht solitär aus der isolierten pH-Bestimmung des Scheidensekrets gestellt, sondern im Kontext aller klinischen Befunde des betreuenden Frauenarztes gewonnen. Vergleichsstudien zur Validität der Befunde, auf denen entsprechende therapeutische Aktivitäten aufbauen (pH-Bestimmung oder zytologisch/klinische Befunderhebung bzw. -kontrolle), liegen nicht vor.

4. Unentschieden ist ferner die Frage, inwiefern die Schwangere selbst eine zuverlässige Messung des pH-Wertes aus dem Scheidensekret erbringen kann oder ob dies in das bestehende Untersuchungsprogramm nach den Mutterschaftsrichtlinien als ärztliche Maßnahme integriert werden sollte. Dann allerdings muss erneut geprüft werden, inwieweit diese Maßnahme als Teil der Vorsorge evidenzbasiert ist – wie dies auch für andere Bestandteile der Schwangerenvorsorge zunehmend diskutiert wird, (z.B. Schneider 1996).
5. Für den Einsatz des Einmalhandschuhs CAREPLAN® zur Überprüfung des vaginalen pH-Wertes liegt keine ausreichende Evidenz für einen Einsatz im Rahmen eines Screenings vor. Folglich ist unklar, ob die pH-Messung ein geeigneter Screening-Test ist.
6. Ein Screening auf bakterielle Vaginose kann derzeit keineswegs für alle Schwangeren, sondern nur bei belasteter Vorgeschichte (z.B. Zust. n. Frühgeburt) in Betracht gezogen werden.
Aus der internationalen Literatur kann lediglich dieser Ansatz, allerdings bislang auch nur aus drei Studien mit insgesamt 832 randomisierten Patientinnen mit bakterieller Vaginose, als evidenzbasiert belegt werden. Die Studie von Denmark lässt unter deutschen Rahmenbedingungen auch den generellen Ansatz erfolgversprechend erscheinen. Hier sind größere Fallzahlen in einem randomisierten Studiendesign erforderlich.
7. Weiter ist offen, mit welcher Interventionsstrategie (Antibiotika systemisch, Antibiotika lokal, Antiseptika lokal oder Laktobazillen-Substitution) die besten Ergebnisse erzielt werden.
8. Wenn ein Screening im Rahmen eines Modellprojektes erprobt werden soll, dann sollte dieses geeignet sein, die zahlreichen offenen Fragen zu beantworten.

Demnach sind weitere Untersuchungen erforderlich, um den für deutsche Verhältnisse besten Lösungsweg zu ermitteln. Alternativ zur Erweiterung der Mutterschaftsrichtlinien durch zusätzliche Diagnostik in definierten Risikogruppen sind in diesem Kontext aber auch verschiedene andere Maßnahmen denkbar. So ließe sich die Inanspruchnahme der Schwangerenvorsorgeuntersuchungen, insbesondere bei psychischer und sozialer Belastung oder Ausländerinnen vermutlich erhöhen, wenn der Mutterpass in alle in Deutschland gesprochenen Sprachen übersetzt würde.

9. Review

Die vorliegende Stellungnahme durchlief zwei Reviewverfahren. Alle von Prof. Windeler und Frau Dr. Simoes eingebrachten Vorschläge wurden aufgenommen.

10. Literaturverzeichnis

- Asrat T. Intra-amniotic infection in patients with preterm prelabour rupture of membranes. *Clin Perinatol* 2001;**28**:735-51.
- Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Shojaei T, Thebaud B *et al.* The relationship between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;**107**:877-84.
- Brocklehurst P, Hannah M, McDonald H. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Library* 2002;**Issue 3**.
- Carey JC, Blackwelder WC, Nugent RP, Matteson MA, Rao AV, Eschenbach DA *et al.* Antepartum cultures for *Ureaplasma urealyticum* are not useful in predicting pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991;**164**:728-33.
- Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM *et al.* Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2000;**342**:534-40.
- Charisius J. Ergebnisse und Erfahrungen mit dem Frühgeburten-Vermeidungsprogramm. *Z Geburtsh u Perinat* 1994;**198**:33-5.
- Dennemark N, Meyer-Wilmes M, Schlüter R. Screening and treatment of bacterial vaginosis in the early second trimester of pregnancy: a sufficient measure for prevention of preterm deliveries? *Int J STD AIDS* 1997;**8 suppl. 1**:38-40.
- Dillon HC, Khare S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease: a 6-year prospective study. *J Pediatr* 1987;**110**:31-6.
- Ekwo EE, Gosselink CA, Woolson R, Moawad A, Long CR. Coitus late in pregnancy: risk of preterm rupture of amniotic sac membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;**168**:22-31.
- Faber R, Viehweg B, Hiller K. Diskriminanzanalytisches Modell zur Prognoseeinschätzung bei Schwangerschaften mit drohender Frühgeburt. *Z Geburtsh Neonatol* 1995;**199**:48-53.
- Faber R, Stephan H, Springer C, Viehweg B. Multivariate Analyse zur Bedeutung vaginaler Keimbiedlung für das Auftreten einer Frühgeburt bei verschiedenen Risikokollektiven. *Zentralbl Gynakol* 1997;**119**:28-32.
- Factor SH, Levine OS, Nassar A, Potter J, Fajardo A, O'Sullivan MJ *et al.* Impact of a risk-based prevention policy on neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998;**179**:1568-71.
- Flynn CA, Helwig AL, Meurer LN. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity. *J Fam Pract* 1999;**48**:885-92.
- Friese K, Neumann G, Siebert J, Harke H-P, Kirschner W. Vergleich zweier lokaler Antiseptika in der klinischen Anwendung bei bakteriell bedingten Vaginalinfektionen. *Geburtsh Frauenheilk* 2000;**60**:308-13.
- Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, Erez O, Mazor M. Clinical significance and outcome of preterm prelabor rupture of membranes: population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;**92**:209-16.

Galask RP, Varner MW, Petzold CR, Wilbur SL. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol*.1984;**148**:915-928

Garland SM, Kelly N, Ugoni AM. Is antenatal group B streptococcal carriage a predictor of adverse obstetric outcome? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000;**8**:138-42.

Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;**166**:1515-28.

Gibbs RS. Antibiotic use for preventing preterm birth. In Mead PB, Hager WD, Faro S, eds. *Protocols for infectious diseases in obstetrics and gynecology*, pp 18-22. Malden: Blackwell Science, 2000.

Glantz JC. Screening and treatment of bacterial vaginosis during pregnancy: a model for determining benefit. *Am J Perinatol* 1997;**14**:487-90.

Govender L, Hoosen AA, Moodley J, Moodley P, Sturm AW. Bacterial vaginosis and associated infections in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1996;**55**:23-8.

Gratacos E, Figueras F, Barranco M, Vila J, Cararach V, Alonso PL *et al*. Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;**77**:37-40.

Guise J-M, Mahon SM, Aickin M, Helfand M, Peipert JF, Westhoff C. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med* 2001;**20**:62-72.

Hampl M, Friese K, Hofmann I, Melchert F. Quantitative Bestimmung von fetalem Fibronectin im Zervikovaginalabstrich: ein neuer Marker zur Beurteilung des Frühgeburtsrisikos bei vorzeitiger Wehentätigkeit. *Geburtsh Frauenheilk* 1994;**54**:685-90.

Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995;**333**:1732-6.

Hengst P, Uhlig B, Bollmann R, Kokott T. Nutzen der vaginalen pH-Messung zur Frühgeburtenvermeidung. *Z Geburtsh u Perinat* 1992;**196**:238-41.

Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH *et al*. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med* 1995;**333**:1737-42.

Hoyme UB, Möller U, Saling E. Ergebnisse und mögliche Konsequenzen der Thüringer Frühgeburtenvermeidungsaktion 2000. *Geburtsh Frauenheilk* 2002;**62**:257-63.

Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G, Sumampouw H, Linnan M, Norojono W *et al*. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**173**:1527-31.

Kiss H, Petricevic L, Husslein P, Breitenencker G. Infektionsscreening und Frühgeburt: Die Bedeutung einer pathologischen Vaginalflora für den Schwangerschaftsverlauf. *Geburtsh Frauenheilk* 2002;**62**:762-7.

Künzel W. Abort- und Frühgeburtsrisiko durch Infektionen. *Gynäkologe* 1989;**22**:145-9.

Kurki T, Sivonen A, Renkonen O-V, Savia E, Ylikorkala O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992;**80**:173-7.

McDonald HM, 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.

McGregor JA, French JI, Lawellin D, Todd JK. Preterm birth and infection: pathogenic possibilities. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988;**16**:123-32.

McGregor JA, French JI, Jones W, Milligan K, McKinney PJ, Patterson E *et al*. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**170**:1048-60.

McGregor JA, French JI, Parker R, Draper D, Patterson E, Jones W *et al*. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**173**:157-67.

Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad A, Shellhaas C, Das A *et al*. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**183**:738-45.

Mills JL, Harlap S, Harley EE. Should coitus late in pregnancy be discouraged? *Lancet* 1981;**July 18**:136-8.

Minkoff H. Prematurity: infection as an etiologic factor. *Obstet Gynecol* 1983;**62**:137-44.

Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**171**:345-9.

Müller E, Berger K, Denmark N, Oleen-Burkey M. Cost of bacterial vaginosis in pregnancy. *J Reprod Med* 1999;**44**:807-14.

Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Kerry S. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. *Br Med J* 2002;**325**:1334-8.

Oleszczuk JJ, Keith LG. Vaginal infection: prophylaxis and perinatal outcome - a review of the literature. *Int J Fertil* 2000;**45**:358-67.

Polzin WJ, Brady K. The etiology of premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998;**41**:810-6.

Reynolds HD. Bacterial vaginosis and its implication in preterm labor and premature rupture of membranes. *J Nurse Midwifery* 1991;**36**:289-96.

Riegel K, Söhne B, Fischer P, Ort B, Wolke D, Österlund K. Der vorzeitige Blasensprung, das Infektionsrisiko und die kindliche Prognose - zwei Regionen im Vergleich. *Z Geburtsh Neonatol* 1999;**203**:152-60.

Rimbach S, Wallwiener D, Baier S, Piotrowski T, Engel K, Näher H *et al*. Chlamydia trachomatis: Screening im Rahmen der Schwangerenvorsorge und Schnell-Nachweis bei drohender Frühgeburt. *Zentralbl Gynakol* 1993;**115**:478-82.

Sagawa T, Negishi H, Kishida T, Yamada H, Fujimoto S. Vaginal and cervical pH in bacterial vaginosis and cervicitis during pregnancy. *Hokkaido J Med Sci* 1995;**70**:839-46.

Saling E, Al-Taie T, Schreiber M. Vermeidung sehr früher Frühgeburten - aktueller Stand. *Frauenarzt* 2000;**41**:952-64.

Saling E, Brandt-Niebelschütz S, Schmitz C. Vermeidung von Spätaborten und risikoreichen Frühgeburten - für die Routine geeignete Maßnahmen. *Z Geburtsh u Perinat* 1991;**195**:209-21.

Schneider H, Naiem A, Malek A, Hänggi W. Ätiologische Klassifikationen der Frühgeburt und ihre Bedeutung für die Prävention. *Geburtsh Frauenheilk* 1994;**54**:12-9.

Schneider H. Inhalt und Umfang der Schwangerschaftsvorsorge. *Arch Gynecol Obstet* 1996;**259 suppl**:S88-S96.

Sebire NJ, Carroll SG, Newbold M, Nicolaides KH. Preterm prelabour amniorrhexis: relation to histological chorioamnionitis. *J Matern Fetal Med* 1996;**5**:227-31.

Sebire NJ. Choriodecidual inflammatory syndrome (CoDIS) is the leading, and under recognised, cause of early preterm delivery and second trimester miscarriage. *Med Hypotheses* 2001;**56**:497-500.

Simoes, E., Kunz, S., Bosing-Schwenkglens, M., Schwoerer, P., and Schmahl, F. W. Inanspruchnahme der Schwangerenvorsorge - ein Spiegel gesellschaftlicher Entwicklungen und Aspekte der Effizienz. MDK Baden-Württemberg, zur Publikation angenommen bei GebFra 2003

Sobel JD. Bacterial vaginosis. *Annu Rev Med* 2000;**51**:349-56.

Spätling L, Schneider H. GebFra-Refresher - Therapie der drohenden Frühgeburt - Teil 1. *Geburtsh Frauenheilk* 2003;**63**:R1-R20.

Toth M, Witkin SS, Ledger W, Thaler H. The role of infection in the etiology of preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988;**71**:723-6.

Ugwumadu A., Manyonda I., Reid F., Hay Ph., 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. *The Lancet*, March, 2003,22,**361**:983-988.

Vermeulen GM, Bruinse HW. Prophylactic administration of clindamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomised placebo-controlled double-blind trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;**106**:652-7.