Thema 15/3/2006

Dr. Markus HodelNeue Frauenklinik
Kantonsspital
CH 6000 Luzern 16

Bakterielle Vaginose (BV) in der Schwangerschaft: Ein Update

Eine Assoziation von vaginaler Infektion und Frühgeburtlichkeit ist in der Literatur seit langem bestens belegt. Das gilt besonders für die bakterielle Vaginose, für welche heute ein eindeutiger Zusammenhang zwischen vorzeitiger Wehentätigkeit, vorzeitigem Blasensprung, Frühgeburtsrisiko und postpartaler Endomyometritis gesichert ist (1). Für den Umkehrschluss, dass ein Screening und darauf basierend eine antibiotische Therapie die Frühgeburtsrate senkt, tut man sich in der Literatur deutlich schwerer, sieht man einmal von der Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft ab, welche tatsächlich zu einer Reduktion der Frühgeburtsrate führt (2,3). Gross angelegte doppelblind randomisierte Studien zum BV-Screening und der prophylaktischen Therapie haben kürzlich offensichtlich aber auch in diesem Bereich neue klinisch relevante Fakten geschaffen (4,5,6). Eine Anpassung von Richtlinien und Empfehlungen ist aber bisher nicht durchgängig erfolgt. Weder sind diese Studien in der neuesten Version der Cochrane Data Base berücksichtigt (7), noch sind die Richtlinien des American Colleges of Obstetrics and Gynecology entsprechend angepasst (8). Die deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hingegen empfiehlt aufgrund dieser Daten ein frühes Screening auf bakterielle Vaginose.

Ziel dieses Artikels ist deshalb ein praxisrelevanter Update.

Was ist eine bakterielle Vaginose?

Die bakterielle Vaginose ist die häufigste mikrobiologische Ursache für eine Störung des Scheidenmilieus bei Frauen. Es handelt sich dabei nicht um eine echte Kolpitis, sondern um eine bakterielle Störung der Vaginalflora mit starker Verminderung der H₂O₂-produzierenden Laktobazillen und starker Vermehrung einer fakultativ pathogenen aerob-anaeroben Mischflora, wie Gardnerella vagi-

nalis, Mobiluncus species, Prevotella spezies und Mycoplasma hominis und Ureaplasmen.

Gardnerella vaginalis gilt nicht als Erreger der Erkrankung, sondern lediglich als Marker, da Gardnerella auch üblicherweise als Teil der gesunden Vaginalflora in geringer Keimzahl vorkommt. Bei einer bakteriellen Vaginose erhöht sich jedoch die Keimzahl bis zum 100fachen, zusammen mit anderen anaeroben Keimen, während die Laktobazillen von 8×10^6 /ml auf 3×10^6 /ml abnehmen. So wurden bei Frauen mit normaler Flora in 96 % der Fälle und bei solchen mit bakterieller Vaginose nur in 6 % der Fälle H₂0₂ bildende Laktobazillen gefunden. Warum die Laktobazillen abnehmen ist nicht bekannt. Diskutiert wird auch die Möglichkeit, dass sich durch Mutation die Fähigkeit zur H₂0₂-Bildung verliert. Die Prävalenz einer BV beträgt zwischen 5 % bei Frauen, die zur Vorsorgeuntersuchung in die gynäkologische Praxis kommen und über 30 % bei Frauen, die in einer Klinik für sexuell übertragene Erkrankungen betreut werden. Die Ursache der BV ist unklar, eine Verursachung durch Geschlechtsverkehr gilt aber als wahrschein-

In der Schwangerschaft liegt die Häufigkeit der BV zwischen 5–20 %. (9, 10)

Wie diagnostiziert man eine BV?

Die Anamnese und der klinische Untersuch sind zur Diagnosestellung einer BV in der Schwangerschaft nur bedingt hilfreich, sind doch über 50 % der schwangeren Frauen, die eine bakterielle Vaginose haben, beschwerdefrei bei gleichzeitigem Fehlen klinischer Entzündungszeichen bei der Inspektion und Kolposkopie der Vagina. Eine BV verursacht also keinerlei Rötung der Vaginalwände wie dies üblicherweise bei Aerobierkolpitiden der Fall ist.

Die andere Hälfte betroffener Frauen berichtet über vermehrten homogenen, grauweissen, dünnflüssigen Fluor,

15/3/2006 Thema



Abb. 1. Eines der Hauptsymptome, der Ausfluss, ruft bei der Patientin wegen seiner Dünnflüssigkeit das Gefühl der Nässe hervor. (aus Eiko E. Petersen: Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe)

gelegentlich wahrgenommen als fischiger Geruch und dem Gefühl von Nässe. Dieses Symptom ist natürlich in der Schwangerschaft sehr unspezifisch.

Die Diagnosestellung muss also über ein systematisches Screening erfolgen. Diagnostischer Grundstandard in der Praxis ist das Nativpräparat, beurteilt nach den sogenannten Amsel-Kriterien.

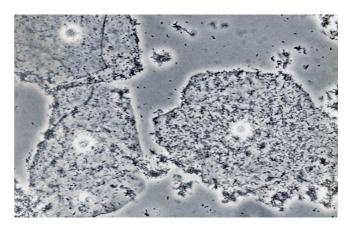


Abb. 2. Clue-cells: in dichter Gruppierung die Zelle bedeckender Bakterienrasen

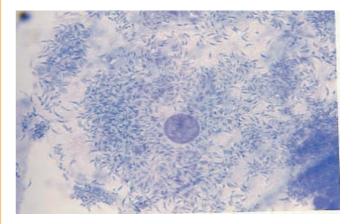


Abb. 3. Clue-cell mit Methylenblau angefärbt (aus Eiko E. Peterson: Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe)

Diese sind:

- dünnflüssiger, homogener, grauweisser Fluor (Abb. 1)
- pH-Wert in der Scheide von >4,5 (Cave: Entnahme von der Vaginalwand, da der CK nahe Schleim automatisch höhere pH-Werte als die Vagina aufweist!)
- Typischer Amin- / Fischgeruch des Fluors nach Alkalisierung mit 10%iger KOH-Lösung

Thema 15/3/2006

Nachweis von Clue-cells bei mindestens 20 % der Epithelzellen (40er Objektiv) im Nativpräparat (Abb. 2).
 Diese Clue-cells sind mit ihrem dichten Rasen kleiner Bakterien besonders gut im Methylenblaupräparat zu erkennen (Abb. 3).

Für die Diagnose einer BV müssen drei von vier Kriterien erfüllt sein.

Die kulturelle Anzüchtung von Bakterien lässt zwar anaerobe Keime nachweisen, erlaubt aber nicht die Diagnose BV. Sie hat nur dann einen Platz in der Routinediagnostik, wenn neben einer BV noch nach anderen pathogenen Keimen wie z.B. A-Streptokokken, Gonokokken etc. gesucht werden muss.

Screening und Bakterielle Vaginose in der Gravidität

Aus longitudinalen Studien zur Inzidenz der BV wissen wir, dass die Aquisitionrate einer BV mit Fortschreiten der Schwangerschaft ab- und die spontane Heilung zunimmt. Aus diesen Erkenntnissen schliessen immer mehr Forscher, dass die Diagnose und die Therapie einer BV im ersten und frühen zweiten Trimenon am meisten Erfolg verspricht, weil dann die Kaskade der Effekte der BV mit Produktion von Zytokinen und Prostaglandinen mit konsekutiver vorzeitiger Wehentätigkeit noch nicht irreversibel ist, und durch eine Antibiotika Therapie erfolgreich verhindert werden kann. Drei randomisiert plazebokontrollierte Studien (Lamont et al. 2003, Ugwumadu et al. 2005 sowie Larson et al. 2006) fanden diese These eindeutig belegt (4, 6, 11) und zwar mit unterschiedlicher Applikationsrate (Ugwumadu et al. als orale Clindamycin-Therapie und unterschiedlicher Dosierung; Lamont et al. 3 Tage Therapie mit Clindamycin-Crème intravaginal; Larson et al. für 7 Tage). Allen drei Studien gemeinsam ist, dass die Behandlung in der Frühschwangerschaft, das heisst vor der 15. SSW begonnen wurde. Sie unterscheiden sich damit deutlich von früheren Studien, welche keine Therapie ausweisen konnten und alle erst weit nach der 20. SSW gestartet wurden

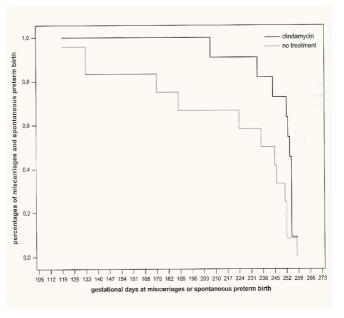
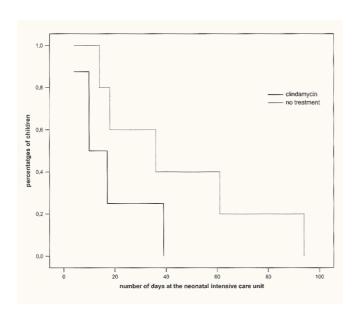


Abb. 4. Schwangerschaftsalter bei Geburt bei den Schwangeren mit Spätabort und Frühgeburten (< 37. SSW)

(12, 13). Am eindrücklichsten sind die Ergebnisse bei Larson et al., in welchen insgesamt 9025 Frauen gescreent wurden und schlussendlich 408 versus 411 Patientinnen mit einer nachgewiesenen bakteriellen Vaginose entweder mit Clindamycin oder Placebo behandelt wurden. In dieser Studie zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaft sowie auf die Kinder bezogen eine signifikante Reduktion der Verweildauer auf einer neonatalen Intensivstation (Abb. 4 und Abb. 5).

Die Studie von Ugwumadu et al. sowie Larson et al. ergibt insgesamt eine Reduktion von 60 % Frühgeburtlichkeit und "dies" schreibt R.F. Lamont in einem Artikel im British J. of Obstetrics & Gynaecology, "hätte mit Sicherheit die letzte Cochrane Review zu diesem Thema anders aussehen lassen, wären diese beiden Studien zwei Monate früher publiziert worden" (14).

15/3/2006 Thema



 ${\it Abb.~5.} \ \ \, {\it Tage~auf~der~neonatalen~Intensivstation~fr\"uhgeborenen} \\ {\it Kindern~von~M\"uttern~mit~BV}$

Therapie

Für die Behandlung der BV stehen mit lokalem und systemischem Metronidazol sowie Clindamycin in Form einer 2%igen Vaginalcreme (Dalacin V®) zwei hochwirksame Pharmaka zur Verfügung. Ausserhalb der Schwangerschaft wird mit Metronidazol oral 2 × 500 mg pro Tag für 7 Tage behandelt. Alternativ führt auch die 2 × 2g Gabe im Abstand von 48 Stunden zu akzeptablen Heilungsraten. (78-84 % Heilungsrate) In der Früh-Schwangerschaft ist die lokale intravaginale Applikation zu bevorzugen. Diese wird mit 500 mg Metronidazol über 7 Tage oder der täglichen Gabe von 5 g 2%iger Clindamycin Vaginalcreme für 7 Tage durchgeführt. Ein nicht zu unterschätzender Vorteil der lokalen Applikation sind die geringen Nebenwirkungen und zugleich die Unbedenklichkeit in der Gravidität. Insbesondere die orale Gabe von Metronidazol führt häufig zu Nebenwirkungen (Übelkeit, metallisches Gefühl auf der Zunge, Oberbauchbeschwerden), welche die Compliance negativ beeinflussen.

Gemäss der DGGG Leitlinie "Empfehlungen zur bakteriellen Vaginose" kann Metronidazol oral problemlos nach dem ersten Trimenon angewandt werden. Nach dem Studium der neuesten Literatur muss die orale Gabe von Metronidazol allerdings kritisch betrachtet werden. In der "PREMET-Studie" (5), einer prospektiv, placebo-kontrollierten Multicenter Studie wurde der Frage nachgegangen, ob eine Gruppe von Schwangeren von einer oralen Metronidazol-Gabe profitieren, welche aufgrund von Risikofaktoren und einem positiven Fibronektintest im Vaginalsektret als "Hochrisiko-Gruppe für eine Frühgeburt" geschätzt wurden, da Fibronektin heute als effektivster biochemischer Marker für vorzeitige Wehentätigkeit und intrauterine Infektionen eingeschätzt wird (15). Überraschenderweise war das Risiko einer Frühgeburt vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche, genauso wie für die abgeschlossene 30. SSW in der mit Metronidazol therapierten Gruppe signifikant höher. Auch wenn in dieser Studie nicht die BV als primärer Risikofaktor definiert wurde, müssen einem die Outcome-Daten zu denken geben und zum Schluss führen, dass die orale Gabe von Metronidazol im II. Trimenon ohne klaren Nachweis einer abnormen Vaginalflora potentiell schädlich sein könnte. Die wirtschaftlichste und sicherste Therapie in der Schwangerschaft ist die tägliche intravaginale Gabe von 5 g 2%-iger Clindamycin Crème.

Neue zukunftweisende Erkenntnisse

Wie Eingangs erwähnt ist die bakterielle Vaginose eine sehr spezielle Form einer lokalen Milieustörung. Das drückt sich auch in der Reaktion des Host gegenüber den kontaminierenden Bakterien aus. Eine Rötung als Anzeichen einer lokalen Entzündung fehlt, entsprechend fehlt auch die bei einer solchen Reaktion immer vorhandene zelluläre Immunantwort, was sich durch das Fehlen der Leukozyten im Nativpräparat ausdrückt. Dem entspre-

Thema 15/3/2006

chend ergibt sich auch ein anderes Bild bei den humoralen Entzündungsmediatoren. So ist zum Beispiel Interleukin 8 im vaginalen Fluor nicht erhöht, hingegen kommt es zu einer Erhöhung des TNF-a im Serum und in der Vagina. Dies ist für das Einsetzen von Frühgeburtsbestrebungen insofern von Bedeutung, als diese Substanz im Amnion, in der Dezidua und im Myometrium die Prostaglandin-Produktion stimuliert und so zur vorzeitigen Wehentätigkeit führen kann. Darüber hinaus setzt TNF-a die Metalloproteinasen-Produktion in Gang, ein wichtiger Mediator beim vorzeitigen Blasensprung und der Zervixreifung. Diese Erkenntnis wird durch neues Wissen über Gen-Polymorphismen, welche den Nachweis erbringen, dass ein spezifischer Polymorphismus, das sogenannte TNF2-Allel bei seinem Vorhandensein zu einer Erhöhung der TNF-a-Serumkonzentration führt, in ein neues Licht getaucht. Dies umso mehr, als eine kürzlich durchgeführte Studie bei symptomatischer BV eine Erhöhung der OR für Frühgeburtlichkeit auf 3,3 (95 % CI: 1,5-5,9), für die alleinige Trägerschaft des TNF2-Allels auf einer OR von 2,7 (95 % CI: 1,7–4,5) erhöhte (16). Wenn allerdings beide Faktoren also Vorhandensein von symptomatischer BV und Trägerschaft des TNF2-Allel kombiniert wurde, stieg die OR für eine Frühgeburtlichkeit auf 10,1 an. Wenn auch diese komplexen Daten zur Zeit die Situation noch nicht abschliessend klären, so deutet sich doch an, in welche Richtung sich in Zukunft unser Wissen um Frühgeburtlichkeit und dann auch allenfalls Risikoprävention entwickeln könnten.

Sollen alle schwangeren Frauen auf BV gescreent werden? Wenn Ja, wann?

Ja, die neueren Daten geben gute Hinweise, dass ein frühes, generelles Screening, also meist anlässlich der ersten Schwangerschaftskontrolle zwischen der 6. und 12. Schwangerschaftskontrolle, sinnvoll ist. Das Screening nur von Risikogruppen (z.B. St.n. Frühgeburt, St.n. Spätabort, positiver Fibronektin-Test) diskrimiert die schwangeren Frauen, welche von einer Therapie der BV profitieren nur ungenügend.

Welche Screening-Methode ist zu wählen?

In der klinischen Routine ist das Nativ-Präparat (Methylenblau) mit dem Nachweis von Clue-cells, dem positiven Amin-Test und einem vaginalen-pH von > 4,5 gut erprobt und ausreichend. Eine Kultur oder gar ein Gram-Präparat sind nicht notwendig. Entscheidend ist, dass der Untersucher die BV eindeutig als solche diagnostiziert und nicht den Nachweis von Gardnerellen in der Kultur nach einem Vaginalabstrich isoliert therapiert.

Welches Antibiotika ist zu wählen? Welche Applikationsform ist zu favorisieren?

Gemäss heutigem Stand der Literatur ist die lokale Gabe von Clindamycin (Dalacin V[®]) über 7 Tage intravaginal gegenüber der systemischen Gabe von Metronidazol zu favorisieren.

Muss nach behandelter BV eine Kontrolluntersuchung erfolgen und muss bei Persistenz eine erneute Antibiotika-Gabe eingeleitet werden?

Diese Frage ist offen. Da die Rezidivrate mit ca. 30 % bei der BV hoch ist, erscheint eine Kontrolluntersuchung mit konsekutiver Therapie eine gute Option. Larsson und Lamont haben eine erste Follow up–Kontrolle nach 4 bzw. 6 Schwangerschaftswochen durchgeführt und bei ca. 30 % der Schwangeren eine erneute Clindamycin-Gabe in gleicher Dosierung und Länge eingeleitet. Eine Kontrolluntersuchung ist frühestens nach drei Wochen zu empfehlen.

Soll nach abgeschlossener Antibiotika-Therapie eine Laktobazillengabe oder eine Ansäuerung des Scheidenmilieus erfolgen?

Für die Wirksamkeit dieser Therapiestrategien gibt es keine wissenschaftliche Basis.

Muss der Partner mitbehandelt werden?

Für die routinemässige Therapie des Sexualpartners ist die aktuelle Literatur zu dünn. Bei rezivierender BV ist eine Partnertherapie zu diskutieren.

15/3/2006 Thema

Literatur

- 1. N Engl. J Med 1995,333;1737-42
- 2. Obstet Gynecol 1989; 73: 576-82
- 3. Cochrane database Syst Rev 2000
- 4. Lancet 2003;361:938-8
- 5. BJOG 2006;113:65-74
- 6. BJOG 2006;113:629-37
- 7. Cochrane database Syst Rev 2002
- Bacterial vaginosis screening for prevention of preterm delivery, Committee Opinion No. 198

- 9. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1618
- 10. Obstet Gynecol 1992;80:173
- 11. Obstet Gynecol 2003;101: 516-22
- 12. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1048–1060
- 13. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1527–31
- 14. BJOG 2005;112:67-73
- 15. Am J Obstet Gynecol 2002;187:185-94
- 16. Am J Obstet Gynecol 2004;190:1504-8