

Klindamycin til gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 11-2010

Systematisk oversikt



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Bakteriell vaginose er utbredt blant gravide i Norge og er assosiert med komplikasjoner som for tidlig fødsel (fødsel < 37 uke), lav fødselsvekt hos barnet (< 2500 g), tidlig vannavgang, senabort, infeksjon i fosterhinnene og livmorslimhinnen etter forløsning. Nytteverdien av å behandle gravide kvinner med symptomfri bakteriell vaginose og som ikke har født for tidlig i tidligere svangerskap behandles vanligvis ikke i Norge. Kunnskapssenteret har laget en systematisk oversikt over effekten av klindamycin i andre trimester til gravide kvinner med bakteriell vaginose. **Metode:** Vi søkte etter litteratur i internasjonale forskningsdatabaser, identifiserte studier via systematiske oversikter som oppfylte våre inklusjonskriterier, vurderte kvaliteten til artiklene og oppsummerte resultatene beskrivende og i meta-analyser. Søket etter randomiserte kontrollerte studier ble avgrenset til publikasjonsdato f.o.m. 2004 i Cochrane CENTRAL og 2006 i MEDLINE og EMBASE. **Resultat:** Søket etter relevante studier ga 131 treff, hvorav 23 artikler ble vurdert til å være relevante og vurdert i fulltekst. Av disse ble 11 artikler kritisk vurdert for metodisk kva-

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-342-5 ISSN 1890-1298

nr 11-2010

 kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden)

litet. Vi har laget en systematisk oversikt med syv randomiserte kontrollerte studier og til sammen 3225 deltakere. **Konklusjon:** Klindamycinbehandling av gravide med symptomfri bakteriell vaginose fører trolig til liten eller ingen endring i risiko for tidlig fødsel før uke 37. Behandling med klindamycin i andre trimester ser heller ikke ut til å påvirke risiko for lav fødselsvekt eller infeksjoner i livmoren i ukene etter fødsel, men for disse utfallsmålene er kvaliteten på dokumentasjonen lav, noe som tilsier at videre forskning sannsynligvis vil endre resultatene. Kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til å avgjøre om behandling med klindamycin påvirker risiko for fødsel før 33. svangerskapsuke.

Tittel	Klindamycin til gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose
English title	Treatment of pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis with clindamycin
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Myrhaug HT, <i>seniorrådgiver (prosjektleder)</i> Brurberg KG, forsker Kirkehei I, forskningsbibliotekar Reinar LM, <i>forskningsleder</i>
ISBN	978-82-8121-342-5
ISSN	1890-1298
Rapport	11
Prosjektnummer	556
Rapporttype	Systematisk oversikt
Antall sider	24 (44 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Professor Harald Moi, Olafiaklinikken, Rikshospitalet
Nøkkelord	Bakteriell vaginose, graviditet, klindamycin, preterm fødsel, bacterial vaginosis, clindamycin, pregnancy
Sitering	Myrhaug HT, Brurberg KG, Kirkehei I, Reinar LM. Klindamycin til gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose. Rapport fra Kunnskapssenteret. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2010.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, mai 2010.

Hovedfunn

Bakteriell vaginose er utbredt blant gravide og er assosiert med komplikasjoner som for tidlig fødsel. Gravide uten symptomer på bakteriell vaginose og som ikke har født for tidlig i tidligere svangerskap behandles vanligvis ikke i Norge. Professor Harald Moi ved Olafiaklinikken ba Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Kunnskapssenteret) om å lage en systematisk kunnskapsoversikt for å se om ny forskning gir svar på om gravide med symptomfri bakteriell vaginose bør behandles med klindamycin i andre trimester. Vår systematiske oversikt inkluderer syv randomiserte kontrollerte studier og viser:

- Behandling av gravide med symptomfri bakteriell vaginose med klindamycin har trolig liten eller ingen effekt på forekomsten av for tidlig fødsler før uke 37. Dette gjelder både dersom behandling gis i løpet av andre trimester (uke 13.-27.) og dersom behandling gis før 20. svangerskapsuke. Vår vurdering er at kvaliteten på denne dokumentasjonen er moderat.
- Behandling av symptomfri bakteriell vaginose med klindamycin i andre trimester utgjør muligens liten eller ingen forskjell på risiko for lav fødselsvekt eller infeksjoner i livmoren de første ukene etter fødsel. Vår vurdering er at kvaliteten på denne dokumentasjonen er lav, og at videre forskning sannsynligvis vil endre disse effektestimaterne.
- Kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til å avgjøre om behandling med klindamycin til gravide med symptomfri bakteriell vaginose påvirker risiko for preterm fødsel før 33. svangerskapsuke. Dette gjelder både dersom behandling gis i løpet av andre trimester og dersom behandling gis før 20. svangerskapsuke.

Sammendrag

BAKGRUNN

Bakteriell vaginose er utbredt blant gravide i Norge og er assosiert med komplikasjoner som preterm fødsel (fødsel < 37 uke), lav fødselsvekt hos barnet (< 2500 g), tidlig vannavgang, senabort, infeksjon i fosterhinnene og livmorslimhinnen etter forløsning. Opptil 50 % av kvinnene med bakteriell vaginose er asymptomatiske, noe som betyr at de ikke viser symptomer.

Nytteverdien av å behandle gravide kvinner med asymptomatisk bakteriell vaginose og uten tidligere preterm fødsel er uavklart. Denne diskusjonen pågår både i Norge og i mange andre land, blant annet fordi screening og behandling av gravide kvinner uten kjent risiko for preterm fødsel kan øke resistensen for antibiotika og gi økte behandlingstkostnader.

Professor Harald Moi ved Olafiaklinikken, Rikshospitalet ba Nasjonalt kunnskaps-senter for helsetjenesten (Kunnskapscenteret) i 2009 om å lage en kunnskapsoppsummering over effekten av klindamycin i andre trimester til gravide kvinner med bakteriell vaginose.

METODE

Vi søkte etter systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier i følgende databaser i juli 2009:

- OVID MEDLINE
- OVID EMBASE
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Cochrane CENTRAL
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE Cochrane)
- HTA og NHS EED i Cochrane library
- Clinical evidence

Søket etter systematiske oversikter ble avgrenset til publikasjonsdato f.o.m. 2004. Søket etter randomiserte kontrollerte studier ble avgrenset til publikasjonsdato f.o.m. 2004 i Cochrane CENTRAL og 2006 i MEDLINE og EMBASE.

Inklusjonskriterier for rapporten var:

Design:	Systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier
Populasjon:	Gravide kvinner med asymptomatisk bakteriell vaginose
Tiltak:	Behandling med klindamycin i andre trimester (svangerskapsuke 13-27)
Kontroll:	Ingen behandling eller placebo
Utfall:	Preterm fødsel (fødsel før 37. svangerskapsuke og fødsel før 33. svangerskapsuke), lav fødselsvekt (<2500 g) og re-infeksjon
Språk:	Engelskspråklige artikler, artikler med engelsk sammendrag samt skandinaviske artikler

To forskere gikk gjennom treffene uavhengig av hverandre. Ved uenighet om relevans kontaktet vi en tredje oppsummerer. Vi vurderte artikler som var potensielt relevante i fulltekst. Fulltekstartiklene ble vurdert opp mot inklusjonskriteriene. De artiklene som møtte våre inklusjonskriterier, ble vurdert for systematiske skjevheter ved hjelp av sjekklister. Vi oppsummerte artikler som hadde lav eller uklar risiko for systematiske feil/skjevheter og vurderte kvaliteten av dokumentasjonen for de viktigste utfallene med GRADE.

RESULTAT

Søket etter relevante studier ga 131 treff, hvorav 23 artikler ble vurdert til å være relevante og vurdert i fulltekst. Av disse ble 11 artikler kritisk vurdert for metodisk kvalitet. Vi har laget en systematisk oversikt med syv randomiserte kontrollerte studier og til sammen 3225 deltakere. Vår oversikt viste at det var liten eller ingen forskjell om gravide fikk klindamycin i andre trimester sammenliknet med placebo eller ingen behandling målt på preterm fødsel før uke 37 (OR 0,78 (0,57 til 1,07)). Oversikten viste også at det var liten eller ingen forskjell om gravide fikk klindamycin før uke 20 sammenliknet med placebo eller ingen behandling, målt på preterm fødsel (OR 0,71 (0,44 til 1,14)). Vi vurderte kvaliteten på denne dokumentasjonen til å være moderat. Det er derfor sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til og muligens endre effektestimater. For andre utfallsmål (for eksempel preterm fødsel før uke 33 og lav fødselsvekt) ble det ikke observert statistisk signifikante effekter av klindamycin, men denne dokumentasjonen ble vurdert å være av svært lav kvalitet.

DISKUSJON

Som vist i denne systematiske oversikten finnes det flere systematiske oversikter som har evaluert effekten av klindamycin. Konklusjonene fra disse oversiktene viser at behandling med klindamycin trolig ikke forebygger preterm fødsel før 37. svangerskapsuke. Fødsel mellom 33 og 37. svangerskapsuke assosieres ikke nødvendigvis med risiko og alvorlige sen virkninger i dag, og det kan derfor diskuteres

hvorvidt det er mer interessant å fokusere på mer konservative grenseverdier, som for eksempel fødsel før svangerskapsuke 33. Vi forsøkte å benytte preterm fødsel før uke 33 som utfallsmål, men oppdaget at få studier rapporterer dette utfallsmålet. Dette gjør at utfallsmålet kan ses i sammenheng med økt risiko for selektiv utfallsrapportering. Samtidig viser studiene som rapporterer preterm fødsel før uke 33 så heterogene resultater at de ikke bør sammenstilles i meta-analyser.

En annen svakhet ved våre resultater er at noen av studiene inkluderer gravide både med og uten tidligere preterme fødsler. Tidligere preterme fødsler kan anses som en risikofaktor, mens vi i denne oversikten først og fremst ønsket å undersøke effekt av behandling for gravide uten kjente risikofaktorer. Dette medfører at den interne og eksterne validiteten til inkluderte studier er svekket.

KONKLUSJON

Klindamycinbehandling av gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose fører trolig til liten eller ingen endring i risiko for preterm fødsel før uke 37. Dokumentasjonen blir vurdert til å være av moderat kvalitet, og gjelder både dersom behandling gis i løpet av andre trimester og dersom behandling gis før 20. svangerskapsuke. Behandling med klindamycin i andre trimester ser heller ikke ut til å påvirke risiko for lav fødselsvekt eller postpartum infeksjoner i livmoren, men for disse utfallsmålene er kvaliteten på dokumentasjonen lav, noe som tilsier at videre forskning sannsynligvis vil endre effektestimaten. Kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til å avgjøre om behandling med klindamycin påvirker risiko for preterm fødsel før 33. svangerskapsuke.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

Det er behov for store og gode randomiserte kontrollerte studier som evaluerer effekten av å gi klindamycin til gravide med bakteriell vaginose i andre trimester (13. til 27. svangerskapsuke) og før 20. svangerskapsuke. Mange tilgjengelige studier oppgir preterm fødsel før 37. svangerskapsuke som utfallsmål, mens få studier rapporterer risiko for preterme fødsler før for eksempel 33. svangerskapsuke. Preterme fødsler før 33. svangerskapsuke kan ventes å ha mer alvorlige konsekvenser enn fødsler før 37. svangerskapsuke, og det er derfor ønskelig med flere studier som rapporterer risiko for preterme fødsler før uke 33.

Innhold

FORORD	7
PROBLEMSTILLING	8
INNLEDNING	9
Dagens praksis	10
METODE	11
Litteratursøk	11
Inklusjonskriterier	11
Eksklusjonskriterier	12
Artikkelutvalg	12
Analyse og oppsummering	13
RESULTAT	14
Kunnskapsgrunnlaget	14
Beskrivelse av inkluderte artikler	15
Risiko for systematiske feil	16
Klindamycin for gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose	17
DISKUSJON	20
KONKLUSJON	22
Behov for videre forskning	22
REFERANSER	23
VEDLEGG	25
Begrepsforklaringer	25
Vedlegg 1. Søkestrategi	27
Vedlegg 2. Trinn 2 skjema	30
Vedlegg 3a. Kritisk vurdering av systematiske oversikter	31
Vedlegg 3b. Risiko for systematiske feil i randomiserte kontrollerte studier	32
Vedlegg 4. Liste over ekskluderte artikler	33
Vedlegg 5. Beskrivelse av inkludert enkeltstudier	35
Vedlegg 6. Meta-analyser	39
KEY MESSAGES	41
EXECUTIVE SUMMARY	42

Forord

Professor Harald Moi ved Olafiaklinikken (Rikshospitalet) ba Nasjonalt kunnskaps-senter for helsetjenesten (Kunnskapssenteret) om å lage en kunnskapsoppsumme-ring over effekten av klindamycin i andre trimester til gravide kvinner med asymp-tomatisk bakteriell vaginose.

Vi ønsker å takke Ingvil Sæterdal og Signe Flottorp for intern fagfelle vurdering og Babill Stray-Pedersen og Maria Romøren for ekstern fagfelle vurdering.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektleder: Hilde T. Myrhaug, seniorrådgiver, Kunnskapssenteret
- Kjetil G. Brurberg, forsker, Kunnskapssenteret
- Ingvild Kirkehei, forskningsbibliotekar, Kunnskapssenteret
- Liv Merete Reinar, forskningsleder, Kunnskapssenteret.

Kunnskapssenterets rapporter skal hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fat-te velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møte med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og egne kliniske erfaringer.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Liv Merete Reinar
Forskningsleder

Hilde T. Myrhaug
Prosjektleder

Problemstilling

Hensikten med denne kunnskapsoppsummeringen var å besvare følgende spørsmål:

Hva viser forskning om effekten av klindamycin i andre trimester til gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose?

Vi presiserte spørsmålet slik:

Kan behandling med klindamycin i andre trimester (svangerskapsuke 13-27) forebygge preterm fødsel hos gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose, sammenliknet med placebo eller ingen behandling?

Innledning

Bakteriell vaginose er en vanlig tilstand som kjennetegnes med høy konsentrasjon av anaerob bakteriell flora som *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* og *mobiluncus species* (1). Bakgrunnen for oppblomstringen av disse bakteriene er ukjent, og opptil 50 % av kvinnene med bakteriell vaginose har ingen symptomer. Kvinner med symptomer har store mengder hvit til grå utflod eller utflod med vond lukt. Bakteriell vaginose opptrer hos 10-30 % av alle gravide, og diagnostiseres ofte ut fra Amsels fire kriterier (tre av fire skal være oppfylt):

1. Tynn homogen utflod
2. pH > 4,5
3. Positiv luktetest (fiskelukt ved tilsetning av kaliumhydroksid)
4. Clueceller ved mikroskopi av våtpreparat

Bakteriell vaginose kan også diagnostiseres med Nugents klassifikasjon som fanger opp kvinner som er i ferd med å få bakteriell vaginose (1).

Hos gravide kan bakteriell vaginose assosieres med økt risiko for preterm fødsel, lav fødselsvekt hos barnet, tidlig vannavgang, senabort, infeksjon i fosterhinnene og i livmorslimhinnen etter forløsning (1). Spontane preterme fødsler er ofte forårsaket av infeksjoner, og det er disse fødslene som er av interesse for denne systematiske oversikten. En meta-analyse av 10 studier og 3969 deltakere publisert i 2003 indikerte at gravide med bakteriell vaginose har dobbelt så stor risiko for preterm fødsel sammenliknet med gravide uten bakteriell vaginose (2). Jo tidligere fødselen skjer, jo større er risikoen for død og permanente skader hos barnet. I land med moderne fødselsomsorg utgjør som oftest preterm fødsel i svangerskapsuke 33 til 37 forholdsvis lav risiko for alvorlige skader hos barnet (3). Preterm fødsel før 33. svangerskapsuke og spesielt før uke 28, er derimot assosiert med risiko for neonatale komplikasjoner og funksjonshemninger som cerebral parese og mental retardasjon (4).

Litt under 7 % av alle fødsler i Norge skjer før 37. svangerskapsuke, og i 2007 utgjorde dette nesten 4000 barn (5). Av disse ble ca 255 barn (0,4 %) født mellom uke 22-27 uke og 3519 barn (6,1 %) mellom 28. og 37. uke (5). Omtrent 856 barn ble født med fødselsvekt under 1,5 kilo i Norge (5). Disse barna utgjør en gruppe som har økt risiko for store komplikasjoner senere i livet. Forekomsten av preterme fødsler og antall barn som fødes med svært lav fødselsvekt er derfor viktige utfall i forhold til vår problemstilling.

DAGENS PRAKSIS

I følge Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotika bruk i primærhelsetjenesten står det at eventuell diagnostikk og behandling av bakteriell vaginose hos gravide bør skje tidlig i svangerskapet eller helst før konsepsjon (6). Dette skyldes at tidligere forskning har vist at behandling kan assosieres med økt risiko for preterme fødsler dersom den blir gitt etter 20. svangerskapsuke (6). Spørsmål om diagnostikk og behandling av gravide med bakteriell vaginose blir også behandlet i Nasjonale faglige retningslinjer for svangerskapsomsorgen (7). Her konkluderes det med at rutinemessige undersøkelser for bakteriell vaginose foreløpig ikke anbefales, men at det er behov for mer forskning.

En meta-analyse av 10 studier og 3969 deltakere viser at bakteriell vaginose øker risikoen for tidlig fødsel (preterm fødsel) hos gravide med bakteriell vaginose som tidligere har født for tidlig (2). Gravide med bakteriell vaginose som tidligere har født for tidlig har høy risiko for preterm fødsel og skal behandles. For gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose uten historiske preterme fødsler foreligger det derimot ingen anbefaling om behandling (8).

Når det gjelder bruk av metronidazol under graviditet er det ulik praksis. I noen land, deriblant Norge, foretrekker man å unngå bruk av metronidazol til gravide med bakteriell vaginose fordi metronidazol har vist seg å endre genetisk materie i bakterier og være kreftfremkallende hos gnagere (9). Klindamycin (eks. Dalacin) til lokalbehandling i skjeden eller i tablettform kan derimot brukes gjennom hele graviditeten dersom det blir ansett som nødvendig å behandle gravide med bakteriell vaginose (9). Siden klindamycin er et bredspektret antibiotikum er det velegnet til å behandle en tilstand som kan forårsakes av mange forskjellige bakterier.

Dagens praksis er basert på forskning som indikerer at klindamycinbehandling av gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose i andre trimester trolig har liten eller ingen effekt. Oppdragsgiver ønsket å få vurdert om det finnes ny forskning bekrefter (eventuelt avkrefter) tidligere funn, ved å lage en oppdatert systematisk kunnskapsoversikt.

Metode

LITTERATURSØK

Forskningsbibliotekar Ingvild Kirkehei (IK) utarbeidet litteratursøk i samarbeid med prosjektleder. Vi søkte etter systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier i følgende databaser i juli 2009:

- OVID MEDLINE
- OVID EMBASE
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Cochrane CENTRAL
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE Cochrane)
- HTA og NHS EED i Cochrane library
- Clinical Evidence

Vi avgrenset søket etter systematiske oversikter til publikasjonsdato f.o.m. 2004, fordi vi visste at det var flere nyere oversikter over dette emnet. Vi søkte også etter randomiserte kontrollerte studier til publikasjonsdato f.o.m. 2004 i Cochrane CENTRAL og 2006 i MEDLINE og EMBASE for å fange opp nye enkeltstudier som eventuelt ikke var inkludert i nyere oversikter. Se vedlegg 1 for mer detaljert informasjon om søkestrategien.

INKLUSJONSKRITERIER

Studiedesign:

1. Systematiske oversikter
2. Enkeltstudier med randomisert kontrollert design

Mer detaljerte inklusjonskriterier er mer detaljert beskrevet på neste side:

Populasjon:	Gravide kvinner med asymptomatisk bakteriell vaginose i andre trimester (svangerskapsuke 13-27)
Tiltak:	Behandling med klindamycin i andre trimester
Kontroll:	Ingen behandling eller placebo
Utfall:	Preterm fødsel (< uke 37), preterm fødsel (< uke 33) ¹ , reinfeksjon og lav fødselsvekt
Språk:	Engelskspråklige artikler, artikler med engelsk sammendrag samt skandinaviske artikler

EKSKLUSJONSKRITERIER

Studiedesign:	Ikke randomiserte kontrollerte studier som kontrollerte før-og etter studier, kohorter, pasientserier
Populasjon:	Ikke gravide, eller gravide kvinner i siste trimester (28. til 40. svangerskapsuke)
Tiltak:	Andre tiltak enn klindamycin, klindamycin etter 28. svangerskapsuke

ARTIKKELUTVALG

To personer (HTM/KGB) gikk igjennom resultatene fra søkene, og foretok en utvelgelse uavhengig av hverandre. Ved tvil eller uenighet konsulterte vi en tredje person (LMR). Vi valgte først litteratur på basis av tittel og sammendrag av artiklene identifisert i søkene og i henhold til seleksjonskriteriene spesifisert ovenfor (trinn 1). Deretter vurderte vi artiklene i fulltekst (trinn 2) med hensyn til inklusjonskriteriene (se Trinn 2 skjema-vedlegg 2). I den tredje utvelgelsen (trinn 3) vurderte vi relevante artikler fra trinn 2 for metodisk kvalitet (for systematiske oversikter) eller risiko for systematiske feil (for randomiserte kontrollerte studier) ved hjelp Kunnskapssenterets sjekklister. Sjekklister er basert på anerkjente og internasjonale kriterier. Vi valgte sjekklister avhengig av hvilke studiedesign artiklene hadde (se vedlegg 3). En liste over ekskluderte artikler sammen med grunn for eksklusjon finnes i vedlegg 4.

¹ Dette utfallet er ikke inkludert i den opprinnelige protokollen, men ble tatt med etter at eksterne fagfeller kom med innspill om at tidlige preterme fødsler (før uke 32/33) måtte anses å være vel så klinisk relevant som preterme fødsler før uke 37.

ANALYSE OG OPPSUMMERING

Prosjektleder (HTM) innhentet data fra artiklene og en annen deltaker i prosjektgruppen (KGB) kvalitetssikret datainnsamlingen. Hvis mulig ble resultater sammenstilt i meta-analyser (dvs. en statistisk metode), utført i RevMan². Det er vanskelig å utelukke klinisk heterogenitet mellom ulike enkeltstudier (for eksempel ulik populasjonssammensetning), og i slike tilfeller anses ofte modeller som baserer seg på tilfeldige effekter ("random effect model") for å være mest riktig. Meta-analysene ble derfor gjennomført ved bruk av en "random effect modell", og vi benyttet odds ratio (OR) som effektestimater. Vi gjennomførte imidlertid sensitivitetsanalyser for å utforske hvordan valg av effektstørrelse og analysemodell kunne påvirke resultatet av meta-analysene.

For å gradere kvaliteten på dokumentasjonen for utfallene brukte vi Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (10). GRADE er en metode for å vurdere hvor stor tillit vi kan ha til det samlede effektestimateret. I graderingen får resultatene for hvert utfallsmål en kvalitet på dokumentasjonen som høy, moderat, lav eller svært lav. Kvaliteten på dokumentasjonen vurderes i GRADE på grunnlag av følgende fem kriterier: 1) studietype, 2) studiekvalitet, 3) konsistens (samsvar mellom studiene), 4) direktet (hvor like er studiedeltakere, intervensjon og utfallsmål i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og utfall man egentlig er ute etter å studere) og 5) presisjon (dette vurderes mot antall studiedeltakere og hendelser samt tilfeller av hendelser i studien og bredden på konfidensintervall). For mer informasjon om begrepsforklaringer og arbeidsmetode henviser vi til Kunnskapscenterets håndbok (11).

² Review Manager Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008

Resultat

KUNNSKAPSGRUNNLAGET

Søket resulterte i 131 unike referanser etter duplikatsjekk, se tabell 1 for mer informasjon om artikkelutvelgelsen. I alt ble 11 publikasjoner funnet å overensstemme med våre inklusjonskriterier (Trinn 2). Disse ble vurdert for metodisk kvalitet eller risiko for systematiske på Trinn 3. Etter eksklusjon av tre artikler på trinn 3 satt vi igjen med én oversikt over oversikter (12), seks systematiske oversikter (1;12-17), og én randomisert kontrollert studie (18). Ved å søke gjennom de ulike oversiktsartiklene fant vi at de i stor grad baserte seg på de samme enkeltstudiene (tabell 2), og vi identifiserte i alt syv randomiserte kontrollerte studier som ble vurdert å være relevante (18-24), og som dermed ble inkludert på Trinn 4. Vårt søk etter enkeltstudier genererte ingen treff utover artikler som var inkludert i en eller flere systematiske oversiktsartikler.

Tabell 1. Oppsummering av artikkelutvelgelsen, vedlegg 4 viser hvilke artikler som ble ekskludert på ulike trinn i prosessen.

Trinn 1 131 artikler ble vurdert på tittel og abstraktnivå.	23 artikler videre til trinn 2 og 108 artikler ekskludert
Trinn 2 23 artikler vurdert i fulltekst	11 artikler videre til trinn 3 og 12 artikler ekskludert
Trinn 3 11 artikler vurdert for metodisk kvalitet	7 systematiske oversikter, 1 randomisert kontrollert studie. 2 systematiske oversikter ekskludert på grunn av høy risiko for systematiske feil mens én artikkel ble ekskludert fordi den ble ansett som en for dobbeltpublikasjon
Trinn 4 Analyse og oppsummering	7 randomiserte kontrollerte studier

Tabell 2. Oversikt over hvilke enkeltstudier som er inkludert i de ulike systematiske oversiktene vi identifiserte på Trinn 3.

Randomiserte kontrollerte studier	Identifiserte systematiske kunnskapsoversikter						
	Smith 2009 (12)*	McDonald 2007 (1)*	Morency 2007 (13)**	Nygren 2008 (14)*	Okun 2005 (15)**	Riggs 2004 (16)**	Simcox 2007 (17)**
Larsson 2006 (18)				x			
Ugwumadu 2003 (24)	x	x	x		x	x	x
Kekki 2001 (22)	x	x		x	x	x	x
McGregor 1994 (25) ³	x			x	x	x	x
Joesoef 1995 (20)	x	x		x	x	x	x
Lamont 2003 (23)	x	x	x	x	x		x
Guaschino 2003 (19)	x	x		x		x	
Kiss 2004 (21)	x	x	x	x			
Vermeulen 1999 (26) ⁴	x	x	x	x	x		x

*vurdert til å være av høy metodisk kvalitet, **vurdert til å være av moderat metodisk kvalitet

BESKRIVELSE AV INKLUDERTE ARTIKLER

Vi har laget en systematisk oversikt over syv randomiserte kontrollerte studier. Studiene omfattet til sammen 3225 gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose (diagnostisert med Nugents eller Amsels kriterier). Kvinnene var gravide i uke 12-27 da de ble tilfeldig fordelt til klindamycin, placebo eller ingen behandling. Fem av studiene inkluderte kvinner både med og uten tidligere perterme fødsler, mens gravide med historiske preterme fødsler ble ekskludert i to studier (20;22). Kvinnene fikk klindamycin som tabletter (1 studie- 300 mg klindamycin x2/dag i 5 dager) eller intravaginalt (6 studier- klindamycin krem 2 % x1/dag i 6-7 dager). I tre av studiene fikk kontrollgruppen ingen behandling, og i fire av studiene fikk kvinnene placebo. Effekt av klindamycin ble målt på insidens av preterm fødsel, lav og veldig lav fødselsvekt (<2500 og <1500 g), senaborter, dødfødsler, tidlig vannavgang og infeksjoner etter fødselen (i uterus, vagina, episiotomi og/eller i keisersnittsar). Studiene er utført i Sverige, Finland, Østerrike, Indonesia, Italia og Storbritannia.

³ McGregor er ingen randomisert kontrollert studie, og er ikke inkludert i vår systematiske oversikt.

⁴ Vermeulen har kun inkludert gravide med tidligere preterme fødsler. Den er derfor ikke aktuell.

RISIKO FOR SYSTEMATISKE FEIL

Vi har vurdert risiko for systematiske feil i syv inkluderte studier (figur 1). Fire av studiene hadde lav risiko for systematiske feil (20;22-24). De andre studiene (18;19;21) var beheftet med uklarheter rundt metode og dermed uklar risiko for systematiske feil. Deltakerne som var i kontrollgruppen til disse tre studiene fikk ikke vite om de var positive i forhold til bakteriell vaginose og fikk ingen form for behandling.

Figur 1. Risiko for systematiske feil i inkluderte studier.

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding? (All outcomes - patients)	Blinding? (All outcomes - providers)	Blinding? (All outcomes - assessors)	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Guaschino 2003	+	+	-	-	?	+	?	?
Joesoef, 1995	+	+	+	+	+	+	?	+
Kekki, 1999	+	+	+	+	+	+	?	+
Kiss, 2004	+	+	?	-	?	+	?	?
Lamont, 2003	+	+	+	+	+	+	?	+
Larsson, 2006	+	?	?	-	?	+	?	?
Ugwumandu, 2003	+	+	+	+	+	+	?	+

KLINDAMYCIN FOR GRAVIDE MED ASYMPTOMATISK BAKTERIELL VAGINOSE

Vi har laget en systematisk oversikt basert på syv randomiserte kontrollerte studier med til sammen 3225 deltakere (18-24). Studiene evaluerte effekt av klindamycin for gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose ved behandling i andre trimester (13. til 27. svangerskapsuke) eller før 20. svangerskapsuke (vedlegg 5). Vi laget i alt seks meta-analyser (vedlegg 6). Fire meta-analyser viser om klindamycin påvirker insidens av preterme fødsler (< 33. uke og < 37. uke), lav fødselsvekt og postpartum infeksjoner når behandling igangsettes i løpet av 2. trimester (13. til 27. svangerskapsuke) (tabell 3). Vi presenterer også resultater fra to separate analyser av studier der behandling med klindamycin ble satt i gang før 20. svangerskapsuke – såkalt tidligbehandling (tabell 4). I tillegg til å oppsummere resultatene fra meta-analysene (det vil si samlet odds ratio med tilhørende konfidensintervall) viser tabell 3 og 4 resultatet av våre GRADE-vurderinger, altså hvordan vi vurderer kvaliteten på dokumentasjonen for hvert enkelt utfallsmål. Kvaliteten på dokumentasjonen blir vurdert til høy, moderat, lav eller svært lav, og har følgende betydning:

- **Høy kvalitet:** Det er usannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimaten.
- **Moderat kvalitet:** Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimaten. Videre forskning kan også endre estimaten.
- **Lav kvalitet:** Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimaten. Videre forskning vil sannsynligvis endre estimaten.
- **Svært lav kvalitet:** Effektestimaten er svært usikkert.

For preterm fødsel før uke 37 er det et funn som grenser mot å være signifikant, med OR 0,78 (KI 0,57-1,07). Dette tilsvarer 18 færre hendelser per 1000 pasient, men med ganske stor usikkerhetsmargin (fra 37 færre til 6 flere). Selv om usikkerheten rundt effektestimaten er stor, er resultatet av meta-analysene relativt robuste. Effektestimaten er i liten grad avhengig av valg av statistisk modell, valg av effektstørrelse eller inklusjonskriterier. Dette kan illustreres ved at effektestimaten i liten grad endrer seg selv om vi velger å bruke risk ratio 0,80 (95 % KI 0,60 til 1,07) eller "fixed effect modell" og peto odds ratio 0,80 (95 % KI 0,62 til 1,04) som effektestimater. Hvis studiene grupperes etter risiko for systematiske feil (figur 1) ser vi at resultatene er konsistente enten vi utelukkende ser på studier med lav risiko for systematiske skjevheter (20;22-24) (OR 0,76 (95 % KI 0,5 til 1,31)) eller basert på studier med uklar risiko for systematiske skjevheter (18;19;21) (OR 0,77 (95 % KI 0,48 til 1,23)).

Tabell 3: Resultattabell for klindamycin gitt mellom 13.-27. svangerskapsuke sammenlignet med ingen behandling/placebo

Utfall	Forekomst blant deltakere i kontrollgruppe	Forekomst blant deltakere som fikk klindamycin	Odds ratio (95 % KI) [§]	Antall deltakere (antall studier)	Kvalitet på dokumentasjonen
Preterm fødsel (< 37. uke)	91 per 1000*	72 per 1000 (54 til 97) [§]	0,78 (0,57 til 1,07) [§]	3225 (7 ^a)	Moderat ^b
Preterm fødsel (< 33 uke)	44 per 1000	53 per 1000 (22 til 124)	1,22 (0,49 til 3,07)	1982 (3 ^c)	Svært lav ^{d,e}
Postpartum livmorinfeksjon	176 per 1000	112 per 1000* (66 til 186)	0,59 (0,33 til 1,07)	375 (1 ^f)	Lav ^g
Lav fødselsvekt (<2500 g)	83 per 1000	85 per 1000* (60 til 118)	1,03 (0,71 til 1,48)	1648 (4 ^h)	Lav ^{i,j}

*Tallene vi oppgir her, er våre mest presise anslag; [§]Tallene i parentes angir 95 % konfidensintervall; det er 95 % sannsynlig at tiltakets sanne effekt ligger et sted innenfor dette intervallet.; ^a Guaschino 2003, Joesoef 1995, Kekki 1999, Kiss 2004, Lamont 2003, Larsson 2006, Ugwumandu 2003; ^b Wide confidence interval, ranging from large positive effect to no effect; ^c Joesoef 1995, Larsson 2006 and Ugwumandu 2003; ^d One of the included studies has unclear risk of bias (Larsson 2006), and the results of this study contradict the other available studies; ^e Extensive imprecision, OR = 1.22 with confidence limits ranging from 0.49 to 3.07 (i.e. from a large negative to a large positive effect); ^f Kekki 1999; ^g One study with only 54 events; ^h Guaschino 2003, Joesoef 1995, Lamont 2003 and Ugwumandu 2003; ⁱ Unsatisfactory allocation concealment in one study and one does not describe allocation concealment. Blinding lacks in one and unsatisfactory described in the remaining 3 studies; ^j Wide confidence limits ranging from large positive (0,71) effects to significant harmful effects (1,48) effects of clindamycin

Tabell 4: Resultattabell for klindamycin gitt før 20. svangerskapsuke sammenlignet med ingen behandling/placebo

Utfall	Forekomst blant deltakere i kontrollgruppen	Forekomst blant deltakere som fikk klindamycin	Odds ratio (95 % KI) [§]	Antall deltakere (antall studier)	Kvalitet på dokumentasjonen
Preterm fødsel (< 37. uke)	62 per 1000*	45 per 1000 (28 til 70) [§]	0,71 (0,44 til 1.14)	1959 (4 ^a)	Moderat ^b
Preterm fødsel (< 33. uke)	12 per 1000	2 per 1000* (0 til 21)	0,20 (0,02 til 1.73)	816 (1 ^c)	Svært lav ^{d,e,f}
Postpartum livmorinfeksjon			Ingen inkluderte studier rapporterer utfallet	0 (0)	
Lav fødselsvekt (<2500 g)			Ingen inkluderte studier rapporterer utfallet	0 (0)	

*Tallene vi oppgir her, er våre mest presise anslag; [§]Tallene i parentes angir 95 % konfidensintervall; det er 95 % sannsynlig at tiltakets sanne effekt ligger et sted innenfor dette intervallet.; ^a Kekki 1999, Kiss 2004, Lamont 2003, Larsson 2006; ^b Unclear or lacking allocation concealment and blinding in 2 of 4 studies; ^c Larsson 2006; ^d Unclear risk of bias in the only available study; ^e Only one available study; ^f Wide confidence limits ranging from large positive (0,02) to very harmful (1,73) effects of clindamycin on preterm birth before 33. gestational week

Tidlige preterme fødsler (før uke 33) utgjør større risiko for komplikasjoner enn fødsler mellom uke 33 og 37, og etter innspill fra eksterne fagfeller valgte vi å inkludere dette som utfallsmål. Tre studier rapporterte risiko for preterme fødsler før uke 33, og disse ble derfor slått sammen i egne meta-analyser (Vedlegg 6, sammenligning 2.2). Totalt odds ratio for de tre studiene ble beregnet til 1,22 (95 % KI 0,49 til 3,07). Dette tilsvarer 9 flere preterme fødsler per 1000 pasient, men resultatet er assosiert med svært stor usikkerhet (fra 22 færre til 80 flere per 1000). På grunn av den store usikkerhet rundt effektestimater vurderte vi at kvaliteten på dokumentasjonen til å være av svært lav kvalitet, noe som tilsier at kvaliteten på dokumentasjonen er for dårlig til å kunne si noe om effekt av klindamycinbehandling på forekomsten av preterm fødsel før uke 33.

En oppsummering av resultatene viser:

- Klindamycin til gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose utgjør trolig liten eller ingen endring i risiko for preterm fødsel før uke 37. Dette gjelder både dersom behandling gis i løpet av andre trimester og dersom behandling gis før 20. svangerskapsuke. Vår vurdering er at kvaliteten på denne dokumentasjonen er moderat.
- Behandling av asymptomatisk bakteriell vaginose med klindamycin i andre trimester utgjør muligens liten eller ingen forskjell på risiko for lav fødselsvekt eller postpartum infeksjoner i livmoren. Vår vurdering er at kvaliteten på denne dokumentasjonen er lav, og at videre forskning sannsynligvis vil endre disse effektestimaterne.
- Kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til å avgjøre om behandling med klindamycin til gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose påvirker risiko for preterm fødsel før 33. svangerskapsuke. Dette gjelder både dersom behandling gis i løpet av andre trimester og dersom behandling gis før 20. svangerskapsuke.

Diskusjon

Vi har oppsummert resultatene fra syv randomiserte kontrollerte studier som har evaluert effekten av å gi klindamycin til gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose i andre trimester (18-24). Studiene hadde til sammen 3225 deltakere. Vår oppsummering viser at det trolig er liten eller ingen forskjell om gravide kvinner får klindamycin i andre trimester eller ei hvis preterm fødsel før uke 37 benyttes som utfallsmål. Kvaliteten på dokumentasjonen er moderat, noe som betyr at videre forskning kommer til å påvirke vår tillit til disse resultatene og kanskje også kan komme til å endre dem. Videre viser vår systematiske oversikt at kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til å kunne avgjøre om klindamycin gitt i andre trimester kan forebygge preterm fødsel før uke 33 blant gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose. Vi ser ingen statistisk signifikante effekter av behandling med klindamycin for andre aktuelle utfallsmål (hyppighet av postpartum livmorinfeksjon og lav fødselsvekt), men vi vurderer at kvaliteten på denne dokumentasjonen er lav.

Flere systematiske oversikter har evaluert effekten av klindamycin. I Norge brukes primært klindamycin ved behandling av bakteriell vaginose hos gravide, og i vår problemstilling fokuserer vi derfor kun på dette medikamentet. Primært ønsket vi også å undersøke effekt av behandling med klindamycin blant gravide uten kjent risiko for preterm fødsel. Gravide med bakteriell vaginose som tidligere har opplevd preterme fødsler defineres ofte som risikopopulasjon, og omfattes i dag av andre behandlingsanbefalinger enn gravide som ikke har opplevd preterme fødsler tidligere. For å besvare hovedspørsmålet i denne systematiske oversikten (det vil si effekt av klindamycin for gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose og uten tidligere preterme fødsler), ville det vært en fordel om de inkluderte studiene bare omfattet pasienter uten historiske preterme fødsler. Kun to av de inkluderte studiene oppgir at gravide med historiske preterme fødsler er ekskludert (20;22), mens de resterende studiene rapporterer resultatene på en slik måte at det er vanskelig å avgjøre om eller hvor mange av de inkluderte pasientene som har opplevd preterme fødsler tidligere. Dette bidrar til å redusere validiteten til resultatene som presenteres i denne systematiske oversikten, noe som understrekes av at odds ratio for preterm fødsel før svangerskapsuke 37 ville endret seg fra 0,71 (95 % KI 0,44 til 1,14) til 1,16 (95 % KI 0,78 til 1,72) ved eksklusjon av de fem studiene som ikke klart beskriver om kvinner med historiske preterme fødsler er ekskludert.

Andre faktorer som bidrar til å øke usikkerheten rundt effektestimaterne og redusert validitet er at mange inkluderte studier, særlig de av eldre dato, ikke oppgir om de preterme fødselen var spontane som følge av en infeksjon eller skyldtes at fødselen var satt i gang på medisinsk indikasjon (iatrogene) som følge av vekstredardasjon, preeklampsi eller lignende.

Vi benyttet egne tabeller for å vurdere risiko for systematiske og metodiske skjevheter for alle inkluderte primærstudier, ofte kalt risk of bias tabeller. Disse tabellene ble fylt ut på bakgrunn av informasjon som var trykket i originalartikkel. Av tidsbesparende hensyn kontaktet vi altså ikke forfattere av originalartiklene for å etterspørre mer detaljert informasjon. I fagmiljøet pågår det en diskusjon rundt troverdigheten til Kekkis studie (22), men vi fant ingen grunn til å betvile den metodiske kvaliteten da vi vurderte risiko for systematiske feil. Cochrane-oversikten til McDonalds og medarbeidere (1), som også inkluderte Kekkis studie, satt heller ingen forbehold rundt inklusjon og bruk av resultatene fra Kekkis studie. Alt i alt fant vi ingen grunn til å tro at noen av de inkluderte studiene var utsatt for alvorlige (fatale) metodiske feilkilder. Et generelt problem er at vi ikke har tilgang til protokoller for de ulike studiene. Det er derfor ikke mulig å vite om de ulike studiene rapporterer alle utfallsmål som de planla å vurdere, eller om utfall er rapportert selektivt. Alle disse faktorene kan påvirke resultatene og øker risikoen for systematiske feil.

Siden fødsel før 37. svangerskapsuke ikke nødvendigvis assosieres med risiko for alvorlige senvirkninger kan det diskuteres hvorvidt det ville vært mer interessant å fokusere på mer konservative grenseverdier, som for eksempel fødsel før svangerskapsuke 33. Etter råd fra eksterne fagfeller valgte vi derfor å inkludere preterm fødsel før uke 33 som utfallsmål. Det viste seg at få studier rapporterte dette utfallsmålet, og resultatene for dette utfallsmålet bør således assosieres med stor risiko for systematiske skjevheter i form av selektiv utfallsrapportering. I retrospekt ser vi også at noen enkeltstudier rapporterer utfallsmål som kan være relevant, men som vi ikke inkluderte i vår systematiske oversikt. For eksempel valgte vi å unnlate å inkludere antall dagers svangerskapsforlengelse som utfallsmål i vår systematiske oversikt selv om Larsson rapporterte dette utfallsmålet i sin artikkel (18). Generelt kan det sies at inklusjon av nye utfallsmål basert på funn i enkeltartikler ville gjort oversikten mer utsatt for systematiske skjevheter (11).

Vår systematiske oversikt viser at det er usikkert om klindamycin gitt i andre trimester bidrar til å forebygge preterm fødsel hos gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose. I klinisk sammenheng må mulige fordeler med å sette i gang behandling veies opp mot potensielle ulemper, som for eksempel sykelliggjøring av symptomfrie gravide, bivirkninger ved behandling, risiko for økt antibiotikaresistens og økte kostnader forbundet med screening og behandling av et stort antall gravide.

Konklusjon

Vi formidler resultatene fra syv randomiserte kontrollerte studier som har evaluert effekten av behandling med klindamycin i andre trimester til gravide kvinner med asymptomatisk bakteriell vaginose. Dokumentasjonsstyrken varierer fra moderat til svært lav for ulike utfallsmål, så noen av resultatene er usikre og må tolkes med forsiktighet:

- Klindamycin til gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose utgjør trolig liten eller ingen endring i risiko for preterm fødsel før uke 37. Dette gjelder både dersom behandling gis i løpet av andre trimester og dersom behandling gis før 20. svangerskapsuke. Vår vurdering er at kvaliteten på denne dokumentasjonen er moderat.
- Behandling av asymptomatisk bakteriell vaginose med klindamycin i andre trimester utgjør muligens liten eller ingen forskjell på risiko for lav fødselsvekt eller postpartum infeksjoner i livmoren. Vår vurdering er at kvaliteten på denne dokumentasjonen er lav, og at videre forskning sannsynligvis vil endre disse effektestimaterne.
- Kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til å avgjøre om behandling med klindamycin til gravide med asymptomatisk bakteriell vaginose påvirker risiko for preterm fødsel før 33. svangerskapsuke. Dette gjelder både dersom behandling gis i løpet av andre trimester og dersom behandling gis før 20. svangerskapsuke.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

Det er behov for store gode randomiserte kontrollerte studier som evaluerer om klindamycin gitt til gravide (uten tidligere preterme fødsler og med bakteriell vaginose) i andre trimester kan redusere risiko for preterm fødsel. Mens det hittil har vært mest vanlig å rapportere antall preterme fødsler før uke 37, kan det være verdt å vurdere om fremtidige studier bør benytte andre utfallsmål, som for eksempel antall preterme fødsler før 32. svangerskapsuke. Det kan også være verdt å se på muligheten for å benytte utfallsmål som avhenger av terskling, antall dagers svangerskapsforkorting (i forhold til termindato) er et eksempel på dette.

Referanser

1. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000262.
2. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:139-47.
3. Larsson P-G, Fahraeus L, Carlsson B, Jakobsson T, Forsum U. Predisposing factors for bacterial vaginosis, treatment efficacy and pregnancy outcome among term deliveries; results from a preterm delivery study. *BMC Women's Health* 2007;7
4. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and Social Consequences of Preterm Birth. *N Engl J Med* 2008;359:262-73.
5. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Medisinsk fødselsregister: Årstabeller for medisinsk fødselsregister 2007.
6. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. Oslo: Helsedirektoratet; 2008.
7. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for svangerskapsomsorgen. Oslo: Helsedirektoratet; 2006.
8. Norsk gynekologisk forening. Veileder i fødselshjelp. <http://www.legeforeningen.no/id/131068.0>; 2008.
9. Felleskatalogen. 2010.
10. GRADE working group. Grading quality of evidence and strenght of recommendation. *BMJ* 2004;328:1490.
11. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2009.
12. Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M, Higgins S. A systematic review and quality assessment of systematic reviews of randomised trials of interventions for preventing and treating preterm birth. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2009;142(1):3-11.
13. Morency AM, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2007;29:35-44.
14. Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos C, Klebanoff M, Guise J-M. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: An update review for the U. *Ann Intern Med* 2008;148(3):220-33.

15. Okun N, Gronau KA, Hannah ME. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2005;105(4):857-68.
16. Riggs MA, Klebanoff MA. Treatment of vaginal infections to prevent preterm birth: A meta-analysis. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47(4):796-807.
17. Simcox R, Sin WTA, Seed PT, Briley A, Shennan AH. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: A meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47(5):368-77.
18. Larsson P-G, Fahraeus L, Carlsson B, Jakobsson T, Forsum U. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: A randomised consent design study according to Zelen. *BJOG* 2006;113(6):629-37.
19. Guaschino S, Ricci E, Franchi M, Frate G, Tibaldi C, Santo Dea. Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent preterm delivery: a randomised trial. *Gynecology and Reproductive Biology* 2003;110:149-52.
20. Joesoef M, Hillier S, Wiknjosastro G, Sumampouw H, Linnan M, Norojono Weal. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1527-31.
21. Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004;329:371.
22. Kurkinen-Raty M, Vuopala S, Koskela M, Kekki M, Kurki T, Paavonen J, et al. A randomised controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1427-32.
23. Lamont R, Duncan S, Mandal D, Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol* 2003;101(3):516-22.
24. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9362):983-8.
25. McGregor J, French J, Jones W, Milligan K, McKinney P, Patterson E, et al. Bacterial vaginosis is associated with pretaurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1048-60.
26. Vermeulen G, Bruinse H. 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.

Vedlegg

BEGREPSFORKLARINGER

Bakteriell vaginose En tilstand kjennetegnet med illeluktende utflod i vagina på grunn av endret normal bakterieflora. Bakteriell vaginose er assosiert med økt risiko for abort, for tidlig vannavgang og preterm fødsel. Bakteriell vaginose kan gi økt risiko for infeksjon etter vaginale operative inngrep. Halvparten av kvinnene som har bakteriell vaginose er asymptomatiske.

Andre trimester 13. til 27. svangerskapsuke

Klindamycin Er et antibiotikum. Selges også som Dalacin.
Vaginalkrem 2%: 1 g *inh.*: Clindamycin. phosph. aeqv. clindamycin. 20 mg, sorb. monostear., polysorb. 60, propylenglycol. 50 mg, acid. stearic., alcohol cetostearylic., cetylalm., paraffin. liquid., alcohol benzylic. 10 mg, aqua steril. q.s. ad 1 g.
Vagitorier 100 mg: *Hver vagitorie inh.*: Clindamycin. phosph. aeqv. clindamycin. 100 mg, adeps solid. q.s. ad 2,5 g.
Indikasjoner: Bakteriell vaginose (www.felleskatalogen.no/lest 07.12.2009).

Systematisk oversikt En oversiktsartikkel der forfatterne har brukt en systematisk og eksplisitt framgangsmåte for å finne, vurdere og oppsummere flere undersøkelser om samme emne (<http://www.kunnskapssenteret.no/Verkt%C3%B8y/2028.cms> -lest 07.12.2009).

Randomisert kontrollert studie Et studiedesign hvor deltakerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til intervensjon- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenlikne utfall i behandlings/ intervensjons gruppen og kontrollgruppen.

Systematiske feil Feil i studien som skyldes måten studien er utført på (bias). Vi skiller mellom ulike typer feil, som f.eks seleksjonsbias (gruppene er ikke sammenlignbare, de er selektert forskjellig), intervensjonsbias (gruppene er behandlet forskjellig også på andre måter enn at noen har blitt utsatt

for den behandlingen vi evaluerer), eksklusjonsbias (systematiske forskjeller i bortfall i de to gruppene, oppdagelsesbias (gruppene har ikke blitt undersøkt på samme måte i etterkant).

Odds ratio (OR) Odds ratio er ratio mellom to odds. Sannsynligheten for at noe hender dividert med sannsynligheten for at det ikke hender. Odds ratio brukes ofte som effektmål i studier for å sammenligne mellom sjansen for et utfall (ofte sykdom) i en gruppe sammenliknet med den i en annen gruppe. En OR større enn en (>1) betyr at behandlingen estimerer å øke oddsen for noe. OR mindre enn en (<1) minker oddsen og OR =1 har tilsynelatende ingen effekt på utfall (ingen forskjell mellom gruppene som får og ikke får tiltaket).

Konfidensintervall Dette er feilmarginen rundt et resultat som uttrykker usikkerhet pga av tilfeldige variasjoner. Med en viss sikkerhet (ofte 95 %) rommer intervallet den sanne verdi i populasjon. Eksempelvis forteller et 95 % konfidensintervall fra 0,1 til 0,2 at den sanne verdien i populasjonen med 95 % sannsynlighet ligger mellom 0,1 og 0,2.

VEDLEGG 1. SØKESTRATEGI

Bakteriell vaginose

Søkestrategi 3.7.2009

Vi søkte etter systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier i følgende databaser: OVID MEDLINE, OVID EMBASE, Cochrane Systematic Reviews, Cochrane CENTRAL, DARE, HTA og NHS EED. Søket inneholdt termer for *clindamycin* eller *antibiotika* kombinert med *bakteriell vaginose* og *graviditet/fødsel*. Søket på systematiske oversikter og økonomiske evalueringer ble avgrenset til publikasjonsdato f.o.m. 2004. Søket på randomiserte kontrollerte studier ble avgrenset til publikasjonsdato f.o.m. 2004 i Cochrane CENTRAL og 2006 i MEDLINE og EMBASE. Søket gav 167 referanser totalt og 131 referanser etter duplikatsjekk.

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

Dato: 3.7.2009

Søketreff: 20

1. (antibiotic* or clindamycin*).mp.
2. exp Anti-Bacterial Agents/ or Clindamycin/
3. 1 or 2
4. (bacterial vagin* or vaginitis*).tw.
5. Vaginosis, Bacterial/
6. 4 or 5
7. (pregnan* or preterm* or prematur* or gestation* or immatur* or birth*).tw.
8. exp Pregnancy/ or Pregnant Women/ or exp Parturition/
9. exp Obstetric Labor, Premature/
10. or/7-9
11. 3 and 5 and 10
12. ((systematic* adj2 review*) or meta-analys* or medline or pubmed or embase or cochrane or cinahl).tw. or meta-analysis.pt. or exp Clinical Trials as Topic/ or (database* adj3 search*).tw.
13. 11 and 12
14. Randomized Controlled Trial/ or (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or (random* adj2 allocat*).tw. or randomi?ed.tw. or rct.tw.
15. 11 and 14
16. limit 13 to yr="2004 -2009"
17. limit 15 to yr="2006 -2009"
18. 16 or 17

EMBASE 1980 to 2009 Week 27

Dato: 3. 7. 2009-07-03

Søketreff: 90

1. exp Antibiotic Agent/
2. Clindamycin/
3. (antibiotic* or clindamycin*).mp.
4. or/1-3
5. bacterial vagin*.tw.
6. Vaginitis/
7. vaginitis.tw.
8. or/5-7
9. exp pregnancy/ or birth/
10. "immature and premature labor"/ or immaturity/ or premature labor/ or pre-maturity/
11. (pregnan* or preterm* or prematur* or gestation* or immatur* or birth*).tw.
12. or/9-11
13. 4 and 8 and 12
14. ((systematic* adj2 review*) or meta-analys* or medline or pubmed or embase or cochrane or cinahl or (database* adj3 search*)).tw.
15. meta analysis/ or "systematic review"/
16. 14 or 15
17. 13 and 16
18. Clinical Trial/ or Controlled Clinical Trial/
19. Randomized Controlled Trial/
20. Randomization/
21. placebo\$.tw.
22. randomi?ed.tw.
23. rct.tw.
24. (random* adj2 allocat*).tw.
25. or/18-24
26. 13 and 25
27. limit 17 to yr="2004 - 2009"
28. limit 26 to yr="2006 - 2009"
29. 27 or 28

Cochrane Library

Dato: 3.7.2009

Søketreff: 46

#1 antibiotic* or clindamycin*

#2 MeSH descriptor Anti-Bacterial Agents explode all trees

#3 MeSH descriptor Clindamycin explode all trees

#4 (#1 OR #2 OR #3)

#5 bacterial vagin* or vaginitis

#6 MeSH descriptor Vaginosis, Bacterial explode all trees

#7 (#5 OR #6)

#8 (pregnan* or preterm* or prematur* or gestation* or immatur* or birth*):ti,ab,kw

#9 MeSH descriptor Pregnancy explode all trees

#10 MeSH descriptor Obstetric Labor, Premature explode all trees

#11 MeSH descriptor Pregnant Women explode all trees

#12 MeSH descriptor Parturition explode all trees

#13 (#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)

#14 (#4 AND #7 AND #13)

#15 (#14), from 2004 to 2009

CRD Databases

Dato: 3.7.2009

Søketreff: 11

#1 antibiotic* OR clindamycin*

#2 MeSH Anti-Bacterial Agents EXPLODE 1

#3 MeSH Clindamycin EXPLODE 1 2

#4 #1 or #2 or #3

#5 bacterial AND vagin* OR vaginitis

#6 MeSH Vaginosis, Bacterial EXPLODE 1 2

#7 #5 or #6

#8 pregnan* OR preterm* OR prematur* OR gestation* OR immatur* OR birth*

#9 MeSH Pregnancy EXPLODE 1

#10 MeSH Pregnant Women EXPLODE 1

#11 MeSH Obstetric Labor, Premature EXPLODE 1

#12 MeSH Parturition EXPLODE 1

#13 #8 or #9 or #10 or #11 or #12

#14 #4 and #7 and #13 RESTRICT YR 2004 2009

VEDLEGG 2. TRINN 2 SKJEMA

Inklusjon og eksklusjon av oversikter og enkeltstudier-basert på fulltekst artikler (Trinn 2) –Bakteriell vaginose (xx)

Title			
Author/Year			
Id number			
Last year search:			
	Yes	No	Comment (incl. page number)
Study design (studiedesign)			
Systematisk oversikt (SR)			
Randomisert kontrollert studie			
Participants (deltakere)			
Gravide kvinner med bakteriell vaginose			Trimester:
Intervention (tiltak)			
Clindamycin (administrert: oralt eller lokalt)			Admin. Måte:
Kontroll (Ingen behandling, placebo eller annen vanlig behandling)			
Utfall (Prematur fødsel, prematuritet, reinfeksjon, lav fødselsvekt, tidlig vannavgang, senabort, infeksjoner i fosterhinne og livmorslimhinner med mer)			Hvilke utfall:
Konklusjon- Inklusjon til Trinn 3			

Date:
Reviewer:
Entered RefMan:

VEDLEGG 3A. KRITISK VURDERING AV SYSTEMATISKE OVERSIKTER

Sjekkliste for systematiske oversikter

Sjekkliste for systematiske oversikter*		Ja	Uklart	Nei
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?			
<i>Kommentar</i>				
2	Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)			
<i>Kommentar</i>				
3	Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?			
<i>Kommentar</i>				
4	Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
<i>Kommentar</i>				
5	Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?			
<i>Kommentar</i>				
6	Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?			
<i>Kommentar</i>				
7	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			
<i>Kommentar</i>				
8	Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?			
<i>Kommentar</i>				
9	Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?			
<i>Kommentar</i>				
10	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?			
<i>Kommentar</i>				

*Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. www.epoc.cochrane.org

VEDLEGG 3B. RISIKO FOR SYSTEMATISKE FEIL I RANDO- MISERTE KONTROLLERTE STUDIER

☰ Risk of bias table 🌐

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear ▼	
Allocation concealment?	Unclear ▼	
Blinding? (All outcomes - patients)	Unclear ▼	
Blinding? (All outcomes - providers)	Unclear ▼	
Blinding? (All outcomes - assessors)	Unclear ▼	
Incomplete outcome data addressed?	Unclear ▼	
Free of selective reporting?	Unclear ▼	
Free of other bias?	Unclear ▼	

Dette skjemaet for å vurdere risiko for systematiske feil og skjevheter er hentet fra Review Manager 5.

VEDLEGG 4. LISTE OVER EKSKLUDERTE ARTIKLER

Ekskludert på Trinn 2:

Ekskludert pga tiltak:

Hendler I, Andrews WW, Carey CJ, Klebanoff MA, Noble WD, Sibai BM et al. The relationship between resolution of asymptomatic bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth in fetal fibronectin-positive women. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(5):488.

Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006178.

Ekskludert pga. studiedesign:

Alfonsi GA, Shlay JC, Parker S. What is the best approach for managing recurrent bacterial vaginosis? *J Fam Pract* 2004; 53(8):650-652.

Calonge N, Petitti DB, DeWitt TG, Gordis L, Gregory KD, Harris R et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: U. *Ann Intern Med* 2008; 148(3):214-219.

Eschenbach DA. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy do not prevent preterm birth - Meta-analysis: Commentary. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology* 2005; 7(4):177-180.

Groom KM. Pharmacological prevention of prematurity. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2007; 21(5):843-856.

Hay PE. Bacterial vaginosis and miscarriage. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17(1):41-44.

Kekki M, Kurki T, Kotomki T, Sintonen H, Paavonen J. Cost-effectiveness of screening and treatment for bacterial vaginosis in early pregnancy among women at low risk for preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:27-36.

Larsson PG, Forsum U. Bacterial vaginosis--a disturbed bacterial flora and treatment enigma. *APMIS* 2005; 113(5):305-316.

Nelson DB. Treatment and management of bacterial vaginosis in pregnancy: Current and future perspectives. *Women's Health* 2006; 2(2):267-277.

Sullivan SA, Newman RB. Prediction and Prevention of Preterm Delivery in Multiple Gestions. *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47(1):203-215.

Tien JC, Tan TYT. Non-surgical interventions for threatened and recurrent miscarriages. Singapore Med J 2007; 48(12):1074-1090.

Ekskluderte på Trinn 3-pga stor risiko for systematiske feil

Varma R, Gupta JK. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: Multiple meta-analyses and dilemmas in interpretation. European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 2006; 124(1):10-14.

Yudin MH, Money DM, Infectious Diseases Committee. Screening and management of bacterial vaginosis in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2008; 30(8):702-716.

VEDLEGG 5. INKLUDERTE STUDIER

Author	Guaschino S, Ricci E, Franchi M, Del Frate G, Tibaldi C, De Santo D, Ghezzi F, Benedetto C, De Seta F, Parazzini F.
Title	Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent preterm delivery: a randomised trial.
Year	2003
Objective as described by the author of the study	To evaluate the efficacy of clindamycin vaginal cream 2 % once daily for seven days in prolonging pregnancy.
Study design	Randomized controlled trial
Risk of bias	Unclear
Population characteristics	112 pregnant women between 14-25 weeks with asymptomatic bacterial vaginosis.
Intervention/Control	55 women were assigned to intravaginal clindamycin 2% once daily for seven days. 57 women were assigned to control group that received no treatment.
Outcomes	Preterm delivery < 37 weeks, low birthweight and preterm rupture of the membranes.
Comments	Not blinded. No placebo. 10, 7 % lost to follow up, 6 in each group.

Author	Joeseof MR, Hiller SL, Wiknjastro G, Sumampouw H, Linnan M, Norojono W, Idajadi A, Utomo B.
Title	Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: Effect on preterm delivery and low birth weight.
Year	1995
Objective as described by the author of the study	To evaluate whether treatment of bacterial vaginosis during pregnancy with 2 % clindamycin vaginal cream reduces the incidence of either preterm delivery or low birth weight or of both.
Study design	Randomized controlled trail.
Risk of bias	Low
Population characteristics	745 pregnant women at 14-26 weeks. Screened by Nugents criteria. 43 % enrolled at less than 20 weeks.
Intervention/Control	340 women were assigned to Clindamycin cream 2 % -5 g intravaginally at bedtime for 7 days and 341 women randomly assigned to placebo.
Outcomes	Preterm delivery <37 and < 32 weeks, low birthweight (<2500 g), "test of cure" 2 weeks after completion of treatment and again after 34 weeks,
Comments	Loss to follow up-64/745 (9%).

Author	Kekki M, Kurki T, Kurkinen-Raty M, Pelkonen J, Paavonen J.
Title	Recurrent bacterial vaginosis in pregnancy predisposes to infectious morbidity: a double-blind, placebo-controlled multicenter intervention trial with vaginal clindamycin.
Year	1999
Objective as described by the author of the study	To evaluate whether treatment of bacterial vaginosis with vaginal clindamycin cream (2 %) once daily for 7 days decreases the risk of preterm delivery and perinatal infectious morbidity in low-risk population.
Study design	Randomized controlled trial
Risk of bias	Low
Population characteristics	375 healthy pregnant women with bacterial vaginosis (screened at 10-17 weeks, using Spiegel's criteria). Randomized at 12-19 weeks. Exclusions: multiple pregnancy, history of preterm birth, induced/spontaneous abortion, move to another city.
Intervention/Control	187 women were assigned to 2 % clindamycin cream (single course) for 7 days and 188 women were randomly assigned to matching placebo for 7 days.
Outcomes	Spontaneous preterm delivery < 37 weeks' gestation, peripartum infectious morbidity (postpartum endometritis, postpartum sepsis, caesarian section wound infection, episiotomy infection necessitating antibiotic treatment).
Comments	No dropouts, but 35 attended only 1 follow up visit. Intention-to-treat analysis.

Author	Kiss H, Petricevic L, Husslein P.
Title	Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery.
Year	2004
Objective as described by the author of the study	To evaluate whether a screening strategy in pregnancy lowers the rate of preterm delivery in a general population of pregnant women.
Study design	Randomized controlled trial
Risk of bias	Unclear
Population characteristics	4429 pregnant women at 15-19 weeks' gestation all screened for bacterial vaginosis (Nugens criteria). Exclusion. Subjective complaints of vaginal infection, multiple pregnancies.
Intervention/Control	177 women were randomly assigned to 2 % vaginal clindamycin cream for 6 days, given 7-10 days after diagnosis. (12-19 weeks). 179 women were assigned to no treatment.
Outcomes	Preterm birth < 37 weeks, intrauterine death, miscarriage, birthweight 2500, <2000 g, < 1500 g, and < 1000 g.
Comments	Not intention-to-treat. Lost to follow up 8 in intervention group and 13 in controls.

Author	Lamont RF, Ducan SLB, Mandal D, Bassett P.
Title	Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora.
Year	2003
Objective as described by the author of the study	To assess the ability of clindamycin vaginal cream to reduce the incidence of preterm birth in women with abnormal genital tract flora in the second trimester of pregnancy.
Study design	Randomized controlled trial
Risk of bias	Low
Population characteristics	409 pregnant women 13-20 weeks with asymptomatic bacterial vaginosis or intermediate flora by Nugent's criteria. Excluded women with sensitivity to clindamycin, history of antibiotic-related colitis, inflammatory bowel disease or frequent periodic diarrhea.
Intervention/Control	208 women were randomly assigned to 5 g of 2% clindamycin intravaginal cream (+ 100 mg) and 201 were assigned to placebo for 3 nights. In addition 7 extra days if vaginal swab still positive (BV/intermediate flora) at visit 2.
Outcomes	Preterm birth < 37 weeks, low birthweight, very low birthweight, stillborn.
Comments	Intention –to-treat analysis. 30 did not return for visit 2 in clindamycin group, and 11 in the placebo group, leaving 208 antibiotic versus 201 placebo.

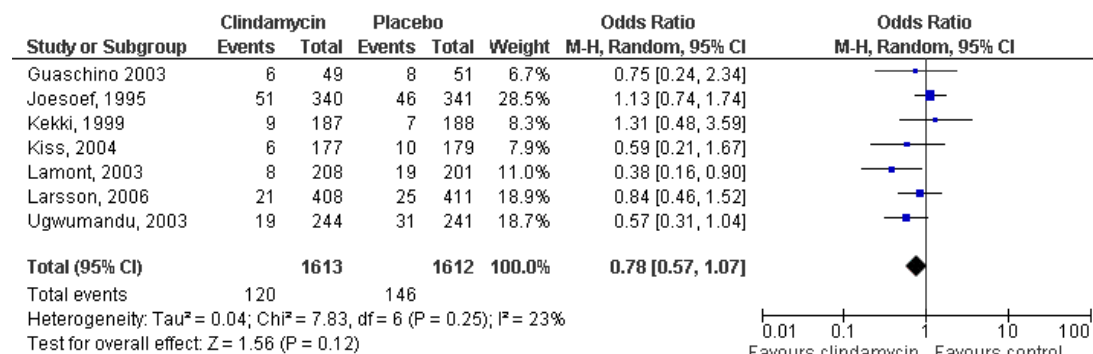
Author	Larsson P-G, Fåhraeus L, Carlsson B, Jakobsson T, Forsum U.
Title	Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomized consent design study according to Zelen.
Year	2006
Objective as described by the author of the study	To screen for bacterial vaginosis (BV) and to investigate the effect of treatment with vaginal clindamycin in order to observe the effect on late miscarriage and delivery prior to 37 completed weeks (primary outcome).
Study design	Randomized consent design study according to Zelen.
Risk of bias	Unclear.
Population characteristics	9025 women from Sweden were screened in early pregnancy. Participants were recruited between 10 and 14 weeks of gestational age at their initial visit to the antenatal clinic. 819 women were randomized to clindamycin (408) or no treatment (411). The women had a Nugent score of 6 and above and considered to have BV. 45.5 % of the participants in the intervention and control group were nulliparae.
Intervention/Control	All the 819 women were randomized to either 7- day regimen with clindamycin vaginal cream or to remain untreated and uninformed of their BV status as stipulated in the randomized consent design for clinical trials. Only women who were diagnosed with BV and randomized to the intervention group were told the result of their vaginal smear.
Outcomes	Spontaneous preterm birth < 37 weeks, miscarriage.
Comments	Lost to follow up 55.

Author	Ugwumandu A, Manyonda I, Reid F, Hay P.
Title	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.
Year	2003
Objective as described by the author of the study	We aimed to establish whether antibiotic treatment early in the second trimester might reduce these risks in a general obstetric population.
Study design	Randomized controlled trial
Risk of bias	Low
Population characteristics	494 pregnant women (12-22 weeks) with asymptomatic intermediate flora (Nugent score 4-6) or bacterial vaginosis (Nugent score 7-10).
Intervention/Control	244 women received oral clindamycin 300 mg and 241 received placebo twice daily for 5 days.
Outcomes	Spontaneous preterm birth (> or =24 to >37 weeks and late miscarriage (> or =13 weeks but <24 weeks). Death in utero. Test of cure at 14 days post antibiotic or placebo, NICU admission, birthweight < 2500 g, < 1500 g.
Comments	Intention-to-treat analysis. 9 women lost to follow up. Preterm birth stratified by Nugent score 11-10, previous preterm birth, and race.

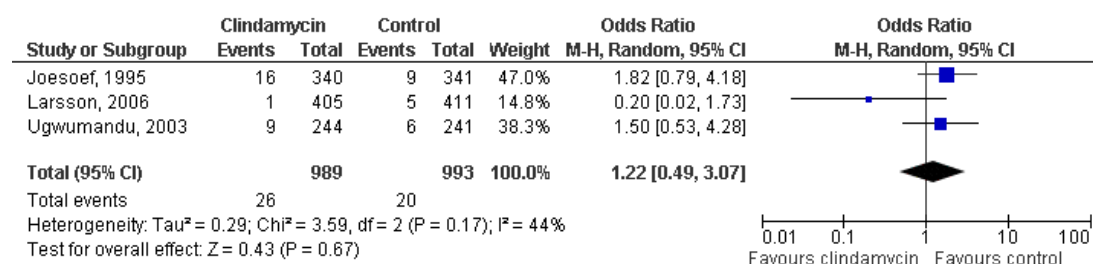
VEDLEGG 6. META-ANALYSER

Sammenligning 1: clindamycin versus placebo for pregnant women in second trimester (13. to 27. gestational week) with bacterial vaginosis

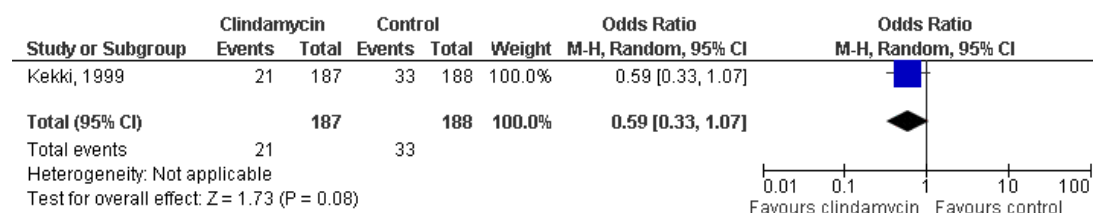
1.1 Preterm birth < 37 weeks



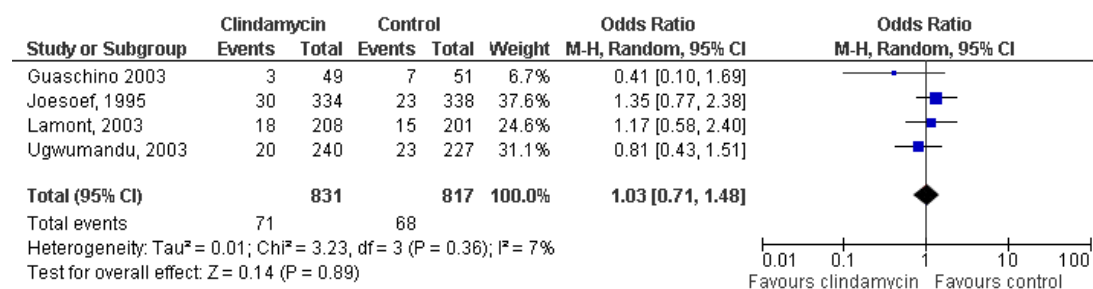
1.2 Preterm birth < 33 weeks



1.3 Postpartum uterine infection

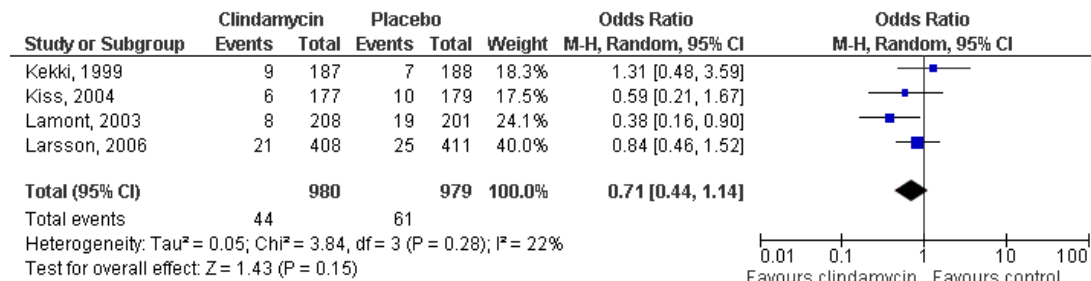


1.4 Incidence of low birth weight (< 2500 g)

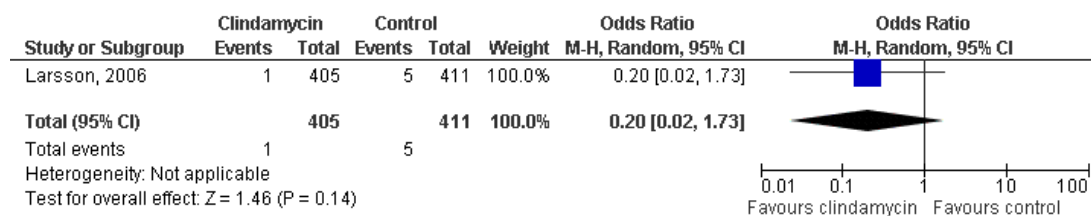


Sammenligning 2: clindamycin versus placebo for pregnant women with bacterial vaginosis in early pregnancy (< 20. gestational week)

2.1 Preterm birth < 37 weeks



2.2 Preterm birth < 33 weeks



Key Messages (in English)

Bacterial vaginosis is present in up to 20 % of women during pregnancy, and is associated with complications such as preterm birth. Approximately half of the infected pregnant women are asymptomatic. Asymptomatic pregnant women with bacterial vaginosis and without a medical history of preterm births are usually not treated with antibiotics in Norway.

We searched systematically for articles in international databases, included articles that met our inclusion criteria, critically appraised and summarised the results descriptively or in meta-analysis. We included seven randomized controlled clinical trials showing that:

- Clindamycin is associated with little or no change in the risk of preterm birth before 37 weeks when administered to pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. This applies when the treatment is given during the second trimester and if treatment is given before 20 weeks gestation. Our quality assessments suggest that the quality of the evidence is moderate.
- Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis with clindamycin is probably associated with little or no difference in the incidence of low birth weight or postpartum uterus infections. Our quality assessment suggest that the quality of the evidence is low for these outcomes, implying that further research is likely to change the effect estimates.
- The quality of available research is too low to determine whether treatment with clindamycin can reduce the risk of preterm birth before 33 week gestation. This conclusion applies both if the treatment is given during the second trimester and if treatment is given before 20 week gestation (early treatment).

Executive summary

Treatment of pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis with clindamycin - a systematic review

BACKGROUND

Bacterial vaginosis is common among pregnant women in Norway and is associated with complications such as premature birth and low birth weight in the infant.

The effect of treating pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis without increased risk of premature birth is unclear, and is discussed both in Norway and in other countries. It is important to assess the effectiveness of treatment because screening and treatment of pregnant women without high risk of premature birth can increase resistance to antibiotics and result in higher treatment costs. Consequently, pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis are currently not treated with antibiotics in Norway.

Professor Harald Moi of Olafiklinikken, Rikshospitalet asked the Norwegian Knowledge Centre for Health Services (Knowledge Centre) in 2009 to review national and international research on clindamycin treatment to pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis in second trimester.

METHOD

We searched for systematic reviews and randomized controlled trials in the following databases in July 2009:

- OVID MEDLINE
- OVID EMBASE
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Cochrane CENTRAL
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE Cochrane)
- HTA and NHS EED in the Cochrane library
- Clinical evidence

The search for systematic reviews was limited to the publication date from 2004.

The search for randomized controlled trials was limited to the publication date from 2004 in the Cochrane CENTRAL and 2006 in MEDLINE and EMBASE.

Inclusion criteria:

Study design: Systematic reviews and randomized controlled trials

Population:	Pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis
Interventions:	Clindamycin in second trimester (13-27. weeks)
Control:	No treatment or placebo
Outcome:	Incidence of preterm birth (before 37 and before 33 weeks gestation), incidence of low birth weight (<2500 g), incidence of postpartum uterine infection
Language:	Articles in English and Scandinavian.

We searched systematically for articles in relevant international databases, included articles that met our inclusion criteria, critically appraised and summarised the results descriptively or in meta-analysis. The quality of the evidence was assessed with Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

RESULTS

The search yielded 131 unique references, of which 23 were reviewed in full text. Eleven articles were critically assessed. We used the identified systematic reviews to search for primary studies, leading to identification of seven randomised controlled trials. The results from these seven trials (including a total of 3225 women) were summarized in meta-analysis. Our summary showed that there was little or no difference whether pregnant women received clindamycin as compared to placebo/no treatment in terms of preterm birth before 37 weeks (OR 0.78 (0.57 to 1.07)). The summary also showed that there was little or no difference whether pregnant women received clindamycin before 20 weeks compared with placebo or no treatment, measured on preterm birth (OR 0.71 (0.44 to 1.14)). We assessed the quality of this documentation to be moderate. It is therefore likely that further research will affect our confidence in the effect estimate. Further research can also change the estimate.

DISCUSSION

As shown in this review, there are many systematic reviews and controlled trials that evaluated the effect of clindamycin. The conclusions from these reviews show, that treatment with clindamycin might not prevent preterm birth before 37 weeks. Preterm birth before 37 weeks is not necessary associated with complications in the developed countries, as preterm birth before 33 weeks. We tried to summarise studies that reported preterm birth before 33 weeks, but few relevant studies with methodological flaws and serious heterogeneity prevented us to pool the results.

CONCLUSION

Clindamycin treatment of pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis leads to little or no change in the risk of preterm birth before 37 weeks. The quality of the evidence is considered to be of moderate quality, and apply both if therapy is given during the second trimester and if treatment is given before 20 week gestation (early treatment). Treatment with clindamycin in the second trimester does not seem to affect the risk of low birth weight or postpartum uterine infections, but for these outcome measures the quality of the evidence is considered to be low, suggesting that further research is likely to change the effect estimates. The quality of the evidence is too low to determine whether treatment with clindamycin affects the risk of preterm birth before 33 week gestation.

NEEDS FOR FURTHER RESEARCH

There is a need for randomized controlled trials that evaluates the effect of early treatment of pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis (< 20. gestational week) on incidence of preterm births before 33 weeks and incidence of very low birth weight (<1500 g).

ABOUT NORWEGIAN KNOWLEDGE CENTRE FOR THE HEALTH SERVICES

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate of Health, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: post@kunnskapssenteret.no

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no