

Aus der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock

Direktor: Herr Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber

Infektionsmanagement bei drohender Frühgeburt:

Ergebnisse einer Umfrage an deutschen Perinatalzentren hinsichtlich
Infektionsdiagnostik und Infektionstherapie bei drohender Frühgeburt
mit und ohne frühen vorzeitigen Blasensprung.

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universitätsmedizin Rostock

Vorgelegt von

Theresa Johanna Pech

Rostock | Dezember 2023

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004920

Dekan: Herr Prof. Dr. med. univ. Emil C. REISINGER, MBA

Gutachter:

1. Herr Prof. Dr. med. habil. Johannes Stubert, Universität Rostock, Universitätsfrauenklinik und Poliklinik Rostock
2. Priv. Doz. Dr. med. Dipl. Biol. Edith Reuschel, Lehrstuhl für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität Regensburg, Schwerpunkt Geburtshilfe Klinik St. Hedwig, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg
3. PD Dr. med. habil. Philipp Warnke, Universität Rostock, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene

Jahr der Einreichung: 2023

Jahr der Verteidigung: 2024

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1.1 Überblick über das Krankheitsbild der drohenden Frühgeburt	1
1.2 Definition und Epidemiologie	1
1.3 Ätiologie	2
1.3.1 Bakterielle Besiedlung als Ursache einer spontanen Frühgeburt.....	3
1.3.2 Physiologische vaginale Mikrobiota.....	3
1.4 Diagnosestellung und weitere Diagnostik.....	7
1.5 Therapieansätze	8
1.5.1 Antibiotische Behandlung	8
1.5.2 Alternative Therapiemaßnahmen	13
1.6 Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit	14
Methoden.....	15
2.1 Inhaltlicher Aufbau der Umfrage	15
2.1.1 Allgemeine Angaben.....	15
2.1.2 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt ohne frühen vorzeitigen Blasensprung .	16
2.1.3 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt mit vorzeitigem Blasensprung.....	17
2.1.4 Allgemeine Angaben zum Infektionsmanagement bei drohender Frühgeburt unabhängig vom Vorliegen eines Blasensprungs.....	17
2.1.5 (Rezidiv-) Prophylaxe und alternative Therapien.....	17
2.2 Durchführung der Umfrage	18
2.3 Datendokumentation und statistische Auswertung.....	19
Ergebnisse	21
3.1 Charakterisierung der teilnehmenden Zentren	21
3.2 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt ohne frühen vorzeitigen Blasensprung .	24
3.2.1 Kalkulierte Antibiotikagabe	24
3.2.2 Infektionsdiagnostik	26
3.2.3 Gezielte Therapiemaßnahmen bei Infektionsnachweis.....	29
3.2.4 Durchführung von lokal antiseptischen Maßnahmen.....	32
3.2.5 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt ohne vorzeitigem Blasensprung ab 34+0 Schwangerschaftswochen.	33
3.3 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt mit frühem vorzeitigem Blasensprung. .	34
3.3.1 Infektionsdiagnostik	34
3.3.2 Dauer der Antibiotikagabe.	35
3.3.3 Postpartale mikrobiologische Abstrichuntersuchung <34+0 SSW unabhängig vom Vorliegen eines Blasensprungs	38
3.4 (Rezidiv-) Prophylaxe und alternative Therapien.....	39

Diskussion	40
4.1 Diskussion der Methoden	40
4.1.1 Studiendesign	40
4.1.2 Studiendurchführung	41
4.1.3 Fragebogeninstrument.....	42
4.1.4 Fragenauswahl	42
4.2 Diskussion der Ergebnisse	43
4.2.1 Allgemeine Angaben.....	43
4.2.2 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt ohne frühen vorzeitigen Blasensprung .	43
4.2.3 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt mit frühem vorzeitigem Blasensprung ..	49
4.2.4 (Rezidiv-) Prophylaxe und alternative Therapien.....	51
Zusammenfassung	54
Thesen der Dissertation.....	56
Literaturverzeichnis	57
Anhang	67
8.1 Abkürzungsverzeichnis.....	67
8.2 Fragebogen	68
8.3 Curriculum Vitae	73
8.4 Publikationsliste	74
8.5 Danksagung.....	75
8.6 Eidesstattliche Versicherung	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Pathophysiologische Faktoren, die mit der spontanen Frühgeburt assoziiert sind (8).....	2
Abbildung 2 Gram-Präparate von vaginalen Abstrichen. A+B entspricht einer physiologischen Vaginalflora. C+D entspricht einer Intermediärflora. E+F entspricht einer bakteriellen Vaginose (35).....	6
Abbildung 3 Übersichtsgrafik der bundesweiten Verteilung der teilnehmenden Zentren in vier Regionen (Nord-West, Nord-Ost, Süd-West und Süd) unter der Berücksichtigung der ersten Ziffer der Postleitzahl des jeweiligen regionalen Standorts der Einrichtungen.....	16
Abbildung 4 Zeitleiste der Studiendurchführung.....	18
Abbildung 5 Regionale Verteilung der teilnehmenden Zentren an der Umfrage.....	22
Abbildung 6 Relativer Anteil der jährlichen Geburtenzahlen der teilnehmenden Zentren (n=67) in Aufteilung nach der Versorgungsstufe der Einrichtung.....	23
Abbildung 7 Kalkulierte Antibiotikagabe bei drohender Frühgeburt ohne Blasensprung <34+0 SSW und ohne Infektionsnachweis. In der Gesamtkohorte würden 21,2% der Zentren (n=14/66) bei drohender Frühgeburt auch ohne Erregernachweis eine kalkulierte Antibiotikagabe geben. Relative Häufigkeiten ($\pm$ 95% Konfidenzintervall) in Abhängigkeit der Region (p=0,826).....	24
Abbildung 8 Indikationen für eine kalkulierte Antibiotikagabe bei drohender Frühgeburt ohne Blasensprung. Relative Häufigkeiten ($\pm$ 95% Konfidenzintervall). Mehrfachnennungen waren möglich. Die Hälfte aller Zentren (n=7/14) würde unabhängig vom Vorliegen eines klinischen Infektionsnachweises eine Antibiotikagabe durchführen.....	25
Abbildung 9 Graphische Darstellung der vaginalen Infektionsdiagnostik mittels Nugent-Scores. Angabe der relativen Häufigkeit in Abhängigkeit der regionalen Verteilung. Die Anwendung des Nugent-Scores ist in der Region Nord-Ost signifikant häufiger als in den restlichen Regionen (p=0,035).	28
Abbildung 10 Graphische Darstellung der vaginalen Infektionsdiagnostik mittels Amsel-Scores.	28
Abbildung 11 Therapieindikation in Abhängigkeit des vaginalen Erregernachweises bei drohender Frühgeburt <34 SSW ohne vorzeitigem Blasensprung. Relative Häufigkeiten ($\pm$ 95% Konfidenzintervall).....	30
Abbildung 12 Maximale Dauer der Antibiotikagabe bei frühem vorzeitigem Blasensprung < 34+0 SSW. Relative Häufigkeiten mit 95%-Konfidenzintervall (p=0,003).	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Die Berechnung des Nugent-Scores erfolgt durch die Auszählung der vorhandenen Mikroorganismen pro Sichtfeld des Gram-Präparates. 0 Mikroorganismen=0, <1=1+, 1-3=2+, 5-30=3+, ≥ 30=4+.	6
Tabelle 2 Klinische Parameter für die Indikationsstellung einer kalkulierten Antibiotikagabe ohne Infektionsnachweis bei drohender Frühgeburt <34+0 SSW ohne vorzeitigen Blasensprung.....	26
Tabelle 3 Infektionsdiagnostik bei drohender Frühgeburt <34 SSW ohne vorzeitigen Blasensprung.....	27
Tabelle 4 Therapieindikation in Abhängigkeit des vaginalen Erregernachweises.	30
Tabelle 5 Durchführung einer Abstrichkontrolle nach Abschluss einer Antibiotischen Behandlung (n=67).	31
Tabelle 6 Durchführung einer lokal antiseptischen Maßnahme zur Therapie einer vaginalen Infektion bei drohender Frühgeburt (n= 67).	32
Tabelle 7 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt ohne vorzeitigen Blasensprung ab 34+0 SSW (n=67).	33
Tabelle 8 Maßnahmen der Infektionsdiagnostik bei frühem vorzeitigem Blasensprung...	34
Tabelle 9 Maximale Dauer der Antibiotikagabe bei frühem vorzeitigem Blasensprung in Abhängigkeit der Region (p=0,008).	36
Tabelle 10 Indikationsstellung für die Fortführung einer Antibiotikagabe bei frühem vorzeitigem Blasensprung über 14 Tage in Abhängigkeit der Region.....	37
Tabelle 11 Durchführung einer postpartalen mikrobiologischen Abstrichuntersuchung der Eihäute bei Frühgeburtlichkeit <34 SSW unabhängig vom Vorliegen eines Blasensprungs.	38

Einleitung

1.1 Überblick über das Krankheitsbild der drohenden Frühgeburt

Das Krankheitsbild der drohenden Frühgeburt hat einen großen Einfluss auf die perinatale Morbidität und Mortalität. Die Frühgeburt stellt einen wesentlichen Risikofaktor für disability-adjusted life years dar. Dieser Indikator berechnet die verlorenen gesunden Lebensjahre aufgrund von Krankheit und deren weiterführenden Komplikationen (1).

Die Bestrebungen der Prävention der Frühgeburt sind hoch, dennoch ist die Rate an Frühgeburten in Deutschland seit Jahren konstant und im internationalen Vergleich hoch (2).

1.2 Definition und Epidemiologie

Die Frühgeburt ist definiert als Geburt vor Vollendung von 37 Schwangerschaftswochen (SSW). Die weltweite Prävalenz variiert stark im Ländervergleich und liegt bei 5-18% (2). In Deutschland ist die Frühgeburtsrate seit 2009 geringfügig rückläufig. Während im Jahr 2009 die Rate bei 9,38% lag, lag diese im Jahr 2017 bei 8,6%. Weltweit lässt sich allerdings im Trend ein Anstieg der Prävalenz erkennen (3).

Die Frühgeburt ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die kindliche Mortalität. Weltweit sterben jährlich ca. eine Million Neugeborener infolge einer Frühgeburt und frühgeburtlicher Komplikationen. Die Frühgeburt ist damit die häufigste Todesursache bei Kindern unter fünf Jahren (4). In Deutschland lag die perinatale Mortalität 2017 bei Geburt zwischen 28-31 SSW bei 8,01% und bei 1,62% zwischen 32 und 36 SSW. Im Vergleich liegt die Mortalität reif geborener Neugeborener bei 0,13% (5).

Infolge der neuronalen Unreife Frühgeborener tragen motorische, sensorische und kognitive Entwicklungsstörungen, wie die infantile Zerebralparese oder Hör- und Sehstörungen, wesentlich zur Lebenszeitmorbidität der Kinder bei (6).

Darüber hinaus stellen die Folgen einer Frühgeburt eine hohe ökonomische Belastung dar. Nicht außer Acht zu lassen ist schließlich die psychische und soziale Belastung der betroffenen Familien (7).

1.3 Ätiologie

Rund zwei Drittel aller Frühgeburten sind Folge von vorzeitiger Wehentätigkeit. Diesen spontanen Frühgeburten liegt ein multiätiologischer Pathomechanismus zu Grunde. Abbildung 1 zeigt mutmaßliche pathophysiologische Faktoren, die mit einer Frühgeburt assoziiert sind. Nachweislich ursächlich für das Auftreten einer Frühgeburt sind eine Infektion des Chorions, des Amnions, des Fruchtwassers und/oder der Plazenta (8).

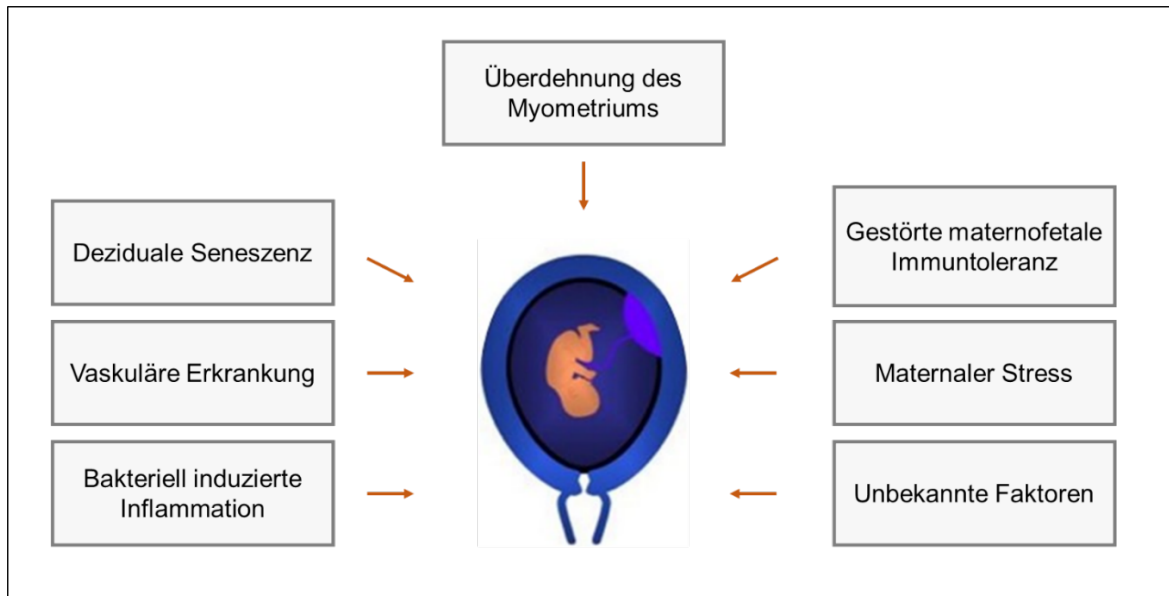


Abbildung 1 Pathophysiologische Faktoren, die mit der spontanen Frühgeburt assoziiert sind (8).

Die spontane Ruptur der Eihäute (rupture of membranes, ROM) ist ein physiologischer Mechanismus bei der Geburt. Erfolgt der Blasensprung vor Einsetzen der Wehentätigkeit, spricht man von einem vorzeitigen Blasensprung oder PROM (premature ROM). Erfolgt dieser vor 37 SSW, spricht man von einem frühen vorzeitigen Blasensprung oder PPRM (preterm PROM).

PPROM ist mit 18-20% der perinatalen Mortalität assoziiert. Die Ruptur der Eihäute bedingt den Verlust der physiologischen Infektionsbarriere, was ein Risiko für eine aufsteigende Infektionen der Amnionhöhle darstellt (9,10). Ein früher vorzeitiger Blasensprung betrifft ca. 3% aller Schwangerschaften (11).

Die maternale und neonatale Morbidität bei Frauen mit PPRM ist erhöht, da 15-20% aller Schwangeren mit PPRM eine Chorioamnionitis entwickeln (12). Das klinische Bild der Chorioamnionitis wird auch als „Triple I“ bezeichnet. Darunter wird das Vorliegen einer intrauterinen Inflammation, einer intrauterinen Infektion oder beidem zusammengefasst. Klinisch ist das Triple I als das Auftreten von maternalem Fieber $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ohne andere

erkennbare Ursache und eines der folgenden Merkmale definiert: fetale Tachykardie über 160 Schläge/ Minute für > 10 Minuten, maternale Leukozytose >15.000/ μ l ohne vorausgegangene Kortikosteroidgabe oder purulenter Fluor aus dem Muttermund (13).

Triple I erhöht das Risiko des Neonaten an einem fetalen inflammatory response syndrom (FIRS) zu erkranken (14). FIRS ist assoziiert mit dem Auftreten von neonataler Sepsis, intraventrikulärer Hirnblutung und bronchopulmonaler Dysplasie (15).

1.3.1 Bakterielle Besiedlung als Ursache einer spontanen Frühgeburt

Die intraamniotische bakterielle Besiedlung spielt eine große Rolle in der Ätiologie der spontanen Frühgeburt (16,17). Die Immunantwort auf eine bakterielle Infektion löst eine inflammatorische Kaskade aus. Durch die nachfolgend ausgeschütteten Zytokine, Chemokine und Prostaglandine wird der Prozess der Geburt initiiert, was sich in Form zunehmender uteriner Kontraktilität, einer Destabilisierung der Eihäute bis zum Blasensprung und einer Reifung der Zervix präsentiert (17).

In 40% aller Frühgeburten <34 SSW liegt eine bakterielle intraamniotische Infektion vor (10,17,18). Eine bakterielle Besiedlung ist auch bei Frühgeburten mit intakten Eihäuten zu beobachten (19,20). Diese ist bei 10-15% der Frühgeburten im Fruchtwasser nachweisbar (21).

Die bakterielle Besiedlung findet vorwiegend auf vaginal aufsteigendem Weg statt (22–24). Dies ist naheliegend, da das Keimspektrum des infizierten Fruchtwasser der bakteriellen Besiedlung des unteren Genitaltraktes ähnelt (8,16,23).

1.3.2 Physiologische vaginale Mikrobiota

Die physiologische vaginale Mikrobiota ist dominiert von Bakterien aus der Gattung *Lactobacillus* spp. Diese grampositiven Stäbchenbakterien bewirken durch die anaerobe Glykolyse von Glukose zu Milchsäure eine Ansäuerung des vaginalen pH-Wertes. Der physiologische vaginale pH-Wert liegt zwischen 3,5-4,5 und verhindert so das Eindringen von pathogenen Bakterien, Viren oder Parasiten in die Vaginalschleimhaut (25,26). Der Erhalt der physiologischen vaginalen Mikrobiota mit der Laktobazillusdominanz während der Schwangerschaft verhindert die Ausbreitung von pathogenen Mikroorganismen und wirkt protektiv auf das Risiko einer Frühgeburt (27).

Abweichungen von der physiologischen vaginalen Mikrobiota können sich unter dem Bild einer aeroben Vaginitis als auch einer anaeroben Vaginose manifestieren.

Aerobe Vaginitis

Bei der aeroben Vaginitis besteht eine Dominanz von aeroben, fakultativ pathogenen Bakterien intestinalen Ursprungs bei gleichzeitiger Abnahme von *Lactobacillus spp.* Typische Erreger sind *Escherichia coli*, Enterokokken, *Staphylococcus aureus* sowie B-Streptokokken. Diese Abweichung ist mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko assoziiert (28).

Anaerobe Vaginose

Die anaerobe Vaginose, auch als bakterielle Vaginose oder vaginale Dysbiose bezeichnet, ist durch eine Abnahme von *Lactobacillus spp.* bei Dominanz (fakultativ) anaerober, meist gramnegativer Bakterien wie dem Leitkeim *Gardnerella vaginalis* sowie *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.* und *Mycoplasma hominis* charakterisiert (24,27,29–33). Eine Metaanalyse aus 18 Studien und 20232 eingeschlossenen Frauen zeigte, dass die bakterielle Vaginose während der Schwangerschaft das Risiko einer Frühgeburt erhöht (Odds Ratio [OR] 2,19% 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,52-3,12) (34). In einer Literaturanalyse wurde die bakterielle Vaginose als moderater Risikofaktor (Relatives Risiko [RR] 1,64; 95%-KI 1,36-2,33) für die Frühgeburt detektiert (35). Weiters konnte gezeigt werden, dass die Frühgeburt in 9,53% (8,03-11,7; population-attributable fractions, PAF) Folge einer bakteriellen Vaginose ist. Die Berechnung von PAF ermöglicht die Aussage über das Auftreten der Frühgeburt in Abhängigkeit eines Risikofaktors gemessen an der Gesamtheit. Die mikrobiologische Diagnostik der Mikroorganismen der infizierten Fruchthöhle bei Frühgeburt mit intakten Eihäuten zeigte, dass intrazelluläre Erreger wie *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* sowie die gramnegativen anaeroben Stäbchen *Fusobacterium species* vorherrschend sind (16,23).

Eine vaginale Fehlbesiedlung lässt sich sowohl anhand klinischer Hinweise als auch durch kulturelle Anzüchtung diagnostizieren (36,37). Klinisch hinweisend auf eine symptomatische vaginale Fehlbesiedlung ist unter anderem ein grau-weißer Fluor, ein Amingeruch des Fluors, der vaginale Juckreiz und eine Zunahme des pH-Werts. Die pH-Verschiebung als Zeichen einer vaginalen Fehlbesiedlung lässt sich durch die Abnahme der ansäuernden Lactobazillusbakterien erklären.

Zusätzlich zu klinischen Anzeichen sind zwei Scores zur Diagnose der pathologischen vaginalen Flora etabliert. Diese sind die Amsel Kriterien und der Nugent-Score.

Amsel Kriterien

Der Amsel Test ergibt sich aus der Zusammenschau von klinischen Parametern und mikroskopischer Beurteilung des Vaginalsekrets als Nativpräparat. Der zu berechnende Score setzt sich aus vier Kriterien zusammen:

1. Dünner, weiß-gräulicher Fluor
2. Amingeruch (Fischgeruch) des Vaginalsekrets
3. pH-Verschiebung $>4,5$
4. Vorkommen von 20% Clue Cells (=Schlüsselzellen)

Clue Cells sind Plattenepithelzellen, welche von kokkoiden Bakterien bedeckt sind. Der Nachweis von Clue Cells im Vaginalsekret ist mikroskopisch darstellbar (38).

Sind drei der vier Amsel Kriterien nachgewiesen wird eine bakterielle Vaginose diagnostiziert (36).

Nugent- Score

Für die Anwendung des Nugent-Scores wird ein Grampräparat in Öl-Immersion des Vaginalsekrets angefertigt und dieses auf Vorkommen von Bakterien mikroskopisch untersucht. Bewertet wird die Anzahl von drei unterschiedlichen Mikroorganismen aus folgenden Bakteriengattungen.

1. *Lactobazillus spp.* (lange gram-positive Stäbchen)
2. *Gardnerella vaginalis* (kleine, vorwiegend gram-negative Stäbchen)
3. *Mobiluncus spp* (gram-positive oder gram-negative gebogene Stäbchen).

Um den Nugent-Score zu berechnen wird die Anzahl der Bakterien pro Gattung ausgezählt (Tabelle 1, Abbildung 2).

Der Nugent-Score ergibt einen Wert von 0 bis 10. Ein Wert bis 3 steht für eine physiologische Vaginalflora und ohne Hinweis auf eine bakterielle Vaginose. Ein Score von 6-10 deutet auf eine Intermediärflora hin, bedeutend, dass neben einer geringeren Anzahl Laktobazillen bereits *Gardnerella vaginalis* im Präparat vorherrschen. Somit gibt die Intermediärflora bereits Hinweise für das Vorliegen einer vaginalen Dysbiose. Ein Score von 7-10 entspricht einer bakteriellen Vaginose (33,36).

EINLEITUNG

Tabelle 1 Die Berechnung des Nugent-Scores erfolgt durch die Auszählung der vorhandenen Mikroorganismen pro Sichtfeld des Gram-Präparates. 0 Mikroorganismen=0, <1=1+, 1-3=2+, 5-30=3+, ≥ 30=4+.

Nugent Score	<i>Lactobazillus</i> spp		<i>Gardnerella vaginalis</i>		<i>Mobiluncus</i> spp
0	4+		0		0
1	3+		1+		1+ oder 2+
2	2+	+	2+	+	3+ oder 4+
3	1+		3+		
4	0		4+		

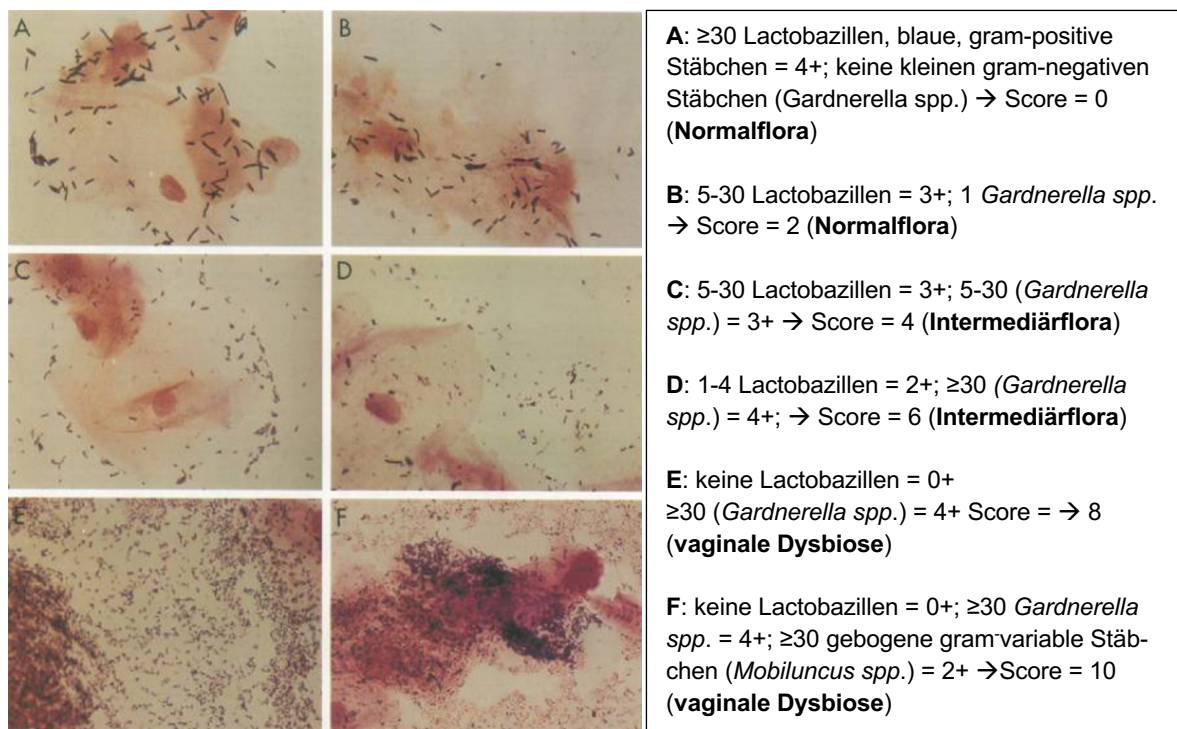


Abbildung 2 Gram-Präparate von vaginalen Abstrichen. **A+B** entspricht einer physiologischen Vaginalflora. **C+D** entspricht einer Intermediärflora. **E+F** entspricht einer bakteriellen Vaginose (35).

Der Nugent-Score, welcher von Robert P. Nugent 1991 etabliert und publiziert wurde verlangt eine hohe Expertise an die Mikroskopierfähigkeit des Untersuchenden (33,36). Daneben ist die Anfertigung des Gram-Präparates und dessen Auswertung zeitintensiv. Vorteilhaft ist allerdings die Möglichkeit der externen Diagnostik in spezialisierten diagnostischen Einrichtungen. Im Vergleich dazu ist die Diagnostik mittels der Amsel-Kriterien, welche erstmalig 1983 im American Journal of Medicine veröffentlicht wurden, eine kostengünstige und

schnelle Point-of-care-Methode. Diese ist mit grundlegenden mikroskopischen Techniken durchzuführen und benötigt keine umfangreiche Laboreinrichtung (36,39). Die Untersuchung anhand der Amsel-Kriterien, bestehend aus vier Kriterien, ist älter als der Nugent-Score. Eine klinische Studie aus dem Jahr 2014 untersuchte vergleichend vaginale Abstriche von 120 Frauen mittels Nugent-Score und nach Amsel-Kriterien (40). Goldstandard war hierbei der Nugent-Score. Für die Amsel-Kriterien ergab sich eine Sensitivität von 0,91, die Spezifität lag bei 0,91, der positive prädiktive Wert (positive predictive value, PPV) lag bei 0,86 und der negative prädiktive Wert (negative predictive value, NPV) lag bei 0,91. Die Autoren schlussfolgerten, dass im klinischen Setting, in welchem kein umfangreiches Labor Equipment zu Verfügung steht, die Diagnostik einer vaginalen Dysbiose mittels Amsel-Kriterien äquivalent zum Nugent-Score steht.

1.4 Diagnosestellung und weitere Diagnostik

Zu unterscheiden gilt es zwischen symptomatischen und asymptomatischen Frauen. Klinische Hinweise sind die vorzeitige Wehentätigkeit, Druckgefühl im Unterbauch oder der vorzeitige Blasensprung. Es ist auf Zeichen einer maternalen Infektion, wie Fieber, eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) oder eine Leukozytose, zu achten. Die fetale Tachykardie ist ein klinischer Parameter für das Vorliegen von Triple I, welcher mittels Kardiokografie (CTG) untersucht werden kann (13).

Die Verkürzung der Zervixlänge ist mit dem Auftreten einer spontanen Frühgeburt assoziiert. Die Bestimmung der Zervixlänge im transvaginalen Ultraschall ist ein wichtiger diagnostischer Parameter zur Objektivierung der Zervixreifung (41–44). Das Risiko einer Frühgeburt ist bei einer Zervixlänge ≤ 25 mm nachweislich erhöht (45). Die vaginalsonographische Zervixlängenmessung ist eine diagnostische Maßnahme, welche im Rahmen einer Screeninguntersuchung auch asymptomatische Risikopatientinnen detektieren kann (43). Aufgrund von mangelnder Standardisierung der Messung sowie unklarer Auswirkungen auf die Frühgeburtsrate empfiehlt die aktuelle deutschsprachige Leitlinie zur Prävention und Therapie der Frühgeburt bei asymptomatischen Frauen ohne Risikofaktoren keine Zervixlängenmessung im Rahmen einer Screeninguntersuchung (46).

Eine weitere diagnostische Maßnahme ist die Bestimmung von fetalem Fibronectin (fetal-fibronectin, fFN) im Vaginalsekret (44,47). Das Molekül Fibronectin ist in geringer Konzentration in der fetomaternalen Grenzschicht und im Fruchtwasser aufzufinden (47). Ist Fibronectin in hoher Konzentration in der Zervikovaginalflüssigkeit nachzuweisen, deutet dies auf ein erhöhtes Risiko einer Geburtsbestrebung hin. Weitere prädiktive Biomarker der

Zervikovaginalflüssigkeit wie das Plazentare alpha-Mikroglobulin-1 (Placental alpha-microglobulin-1, PAMG-1) oder die phosphorylierte Form von Insulin-like growth factor-Bindungsprotein (insulin-like growth factor binding protein, plIGFBP-1) sind etabliert und stehen als kommerziell erhältliche point-of-care-Tests zur Verfügung. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018 untersuchte die Prädiktion der Biomarker hinsichtlich einer spontan eintretenden Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen und zeigte folgende Ergebnisse (48). Die Sensitivität für fFN, PAMG-1 und plIGFBP-1 lag bei 58% (95%-KI 0,47-0,68), 76% (95%-KI 0,57-0,89) und 93% (95%-KI 0,88-0,96). Die Spezifität betrug für den jeweiligen Biomarker 84% (95%-KI 0,81-0,87), 97% (95%-KI 0,95-0,98) und 76% (95%-KI 0,7-0,8). Der PPV lag bei 34,1% (95%-KI 0,29-0,39), 76,3% (95%-KI 0,69-0,84) [$p < 0,05$] und 35,2% (95%-KI 0,31-0,4). Die Studie bestätigte, dass der Nachweis von PAMG-1 den höchsten PPV hinsichtlich einer spontan eintretenden Frühgeburt innerhalb sieben Tage aufweist. Der NPV der Biomarker ist ähnlich hoch (fFN: 93,3% [95%-KI 0,92-0,95], PAMG-1: 96,6% [95%-KI 0,94-0,99] und plIGFBP-1: 98,7% [95%-KI 0,98-0,99]).

1.5 Therapieansätze

Vorrangiges Ziel des klinischen Managements der drohenden Frühgeburt ist die Minimierung der neonatalen Morbidität und Mortalität (41). Eine Schwangerschaftsprolongation kann zum Erreichen dieses Ziels beitragen. Tokolytische Maßnahmen ermöglichen durch nachweisliche Prolongation über 48 Stunden vielfach die Verlegung der Schwangeren in ein Perinatalzentrum sowie die Applikation der antenatalen Steroidprophylaxe.

1.5.1 Antibiotische Behandlung

In Anbetracht der bakteriellen Inflammation als eine der Ursachen für eine Frühgeburt ist eine antibiotische Behandlung als Therapiekonzept bei drohender Frühgeburt naheliegend.

Die antibiotische Behandlung einer symptomatischen bakteriellen Vaginose in der Schwangerschaft wird empfohlen (49). Unter symptomatischer bakterieller Vaginose versteht man das Vorliegen von übelriechendem Fluor, Juckreiz sowie einer Erhöhung des pH-Wertes im Vaginalsekret (50). Hierbei wird die Behandlung mit Metronidazol oder Clindamycin empfohlen (49). Eine Metaanalyse, aus 17 Studien, zeigt keine Hinweise auf ein teratogenes Risiko unter Einnahme von Metronidazol in der Schwangerschaft (51).

Die Datenlage bezüglich einer antibiotischen Therapie bei drohender Frühgeburt mit intakten Eihäuten liefert keine klare Evidenz (52,53).

Die systematische Übersichtsarbeit der US-amerikanischen Task Force zur Vorbeugung von Krankheiten (US Preventive Services Task Force) aus dem Jahr 2020 untersuchte an 48 randomisierten, kontrollierten Studien die Frage, ob das Screening und die Therapie der asymptomatischen bakteriellen Vaginose bei Schwangeren dazu beitragen kann, das Risiko von Frühgeburten zu senken (54). 15 Studien untersuchten die Testgütekriterien des diagnostischen Testverfahrens anhand der Amsel-Kriterien im Vergleich mit dem Nugent-Score. Die Sensitivität lag bei 0,76% (95%-KI 0,63-0,85) während die Spezifität bei 0,95% (95%-KI 0,89-0,98) lag. In den meisten Studien waren Patientinnen eingeschlossen, welche nicht schwanger waren und eine symptomatische bakterielle Vaginose aufzeigten. Eine Übertragung der Gütekriterien auf asymptomatische Schwangere Patientinnen ist daher nicht eindeutig.

Von 13 randomisiert kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT) konnte in acht RCTs (n=7571) keine signifikante Assoziation zwischen antibiotischer Behandlung vs. Placebo hinsichtlich spontan eintretender Geburt <37 SSW gemacht werden (RR 0,78, 95%-KI 0,56-1,07). Hinsichtlich der antibiotischen Behandlung zeigten sich folgende Konstellationen: in drei RCTs wurde orales Metronidazol angewendet, in zwei RCTs Clindamycin oral, eine RCT entschied sich für Metronidazol und Erythromycin oral und sieben RCTs verabreichten Clindamycin intravaginal. Dosierungen und Dauer der Behandlung variierten. Zwei RCTs wiederholten die antibiotische Behandlung bei Persistenz des Befundes während drei RCTs unabhängig vom Vorliegen eines Befundes zu einem späteren Zeitpunkt manche oder alle Frauen erneut antibiotisch behandelten.

Sechs Studien untersuchten kindliche Outcomes nach Metronidazol Gabe. Darunter zeigten zwei Metaanalysen keine signifikante Assoziation zwischen Metronidazol Exposition und kongenitaler Malformation OR 0,96 (95%-KI 0,75-1,22; n=nicht angegeben) und OR 1,08 (95%-KI 0,9-1,29; n=199451).

Eine RCT mit n=1687 stellte keinen signifikanten Unterschied zwischen Eradikation der bakteriellen Vaginose (10,6%) vs. fortbestehenden Nachweis (10,7%) zum Zeitpunkt der Geburt fest (p=0,95) (55). Als diagnostisches Verfahren wurde jeweils die Beurteilung eines Grampräparats nach Nugent durchgeführt.

Die Autoren der Metaanalyse der US-amerikanischen Task Force kamen zu dem Schluss, dass ein Screening auf bakterielle Vaginose das Risiko von Frühgeburten möglicherweise senken kann. Allerdings ist die Evidenz nicht ausreichend, um eine generelle Empfehlung dafür auszusprechen.

Die Metaanalyse der Cochrane Library aus dem Jahr 2013 analysierte 14 randomisierte Studien und 7837 eingeschlossene Schwangere mit intakten Eihäuten mit einem medianem

Gestationsalter von 30 bis 32 SSW (52). Verglichen wurde die prophylaktische Antibiotikagabe vs. Placebo vs. keinerlei Gabe hinsichtlich einer Auswirkung auf das maternale und neonatale Outcome. Der untersuchte kombinierte Endpunkt war unter anderem die perinatale, neonatale (= ersten 28 Lebenstage des Neugeborenen) oder infantile Mortalität, schwerwiegende neonatale Morbidität, und die Folgen und Langzeitfolgen von infantiler neurosensorischer Beeinträchtigung, wie etwa der Zerebralparese, Intelligenzminderung, Seh- und/oder Hörminderung. Die Metaanalyse zeigte eine Zunahme der neonatalen Mortalität unter prophylaktischer Antibiotikagabe vs. Placebo (RR 1,57, 95%-KI 1,03-2,40). Konkret wurde ein Trend für das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis bei Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure im Vergleich zu keiner Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure beobachtet ($p=0,06$). Außer der Reduktion mütterlicher Infektionen (RR 0,74; 95%-KI 0,63-0,86) fanden die Autoren der Metaanalyse keinen weiteren Vorteil einer prophylaktischen antibiotischen Behandlung bei drohender Frühgeburt mit intakten Eihäuten. Zusammenfassend zeigt die Metaanalyse keinen Benefit des neonatalen Outcomes durch eine prophylaktische Antibiotikagabe bei drohender Frühgeburt mit intakten Eihäuten.

Allerdings sollten die Ergebnisse dieser Metaanalyse kritisch hinterfragt werden, da diese von der internationalen ORACLE-II-Studie, mit mehr als 6000 eingeschlossenen Frauen dominiert wird (52,56). In dieser Studie wurden Frauen mit einem medianen Gestationsalter von 31 SSW (in 45% zwischen 32 und 36 SSW) eingeschlossen und bei Vorliegen von Frühgeburtsbestrebungen eine antibiotische Behandlung etabliert. Die Frauen wurden in vier Gruppen randomisiert und entweder mit 250 mg Erythromycin 4x /Tag, 325 mg Amoxicillin/Clavulansäure 4x /Tag, 250 mg Erythromycin + 325 mg Amoxicillin/Clavulansäure 4x /Tag oder mittels Placebo 4x / Tag für 10 Tage behandelt.

Zum Zeitpunkt der Entbindung lag im Median ein Schwangerschaftsalter von 38,1 SSW vor. Aufgrund der fortgeschrittenen Schwangerschaftsdauer ist fraglich, ob das richtige Patientinnen Kollektiv in die Studie eingeschlossen wurde. Es wurden keine signifikanten Unterschiede für die Entbindung innerhalb von 24 Stunden oder innerhalb von sieben Tagen gefunden. Hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo Gruppe (5,0%) und aller Antibiotika Gruppen (5,5%; $p=0,47$) finden.

Ein RCT, MIST, aus dem Jahr 2019 verglich das Auftreten von Frühgeburten nach Screening und Sanierung einer vaginalen Dysbiose an 9712 Schwangeren mit einem Gestationsalter von 13 bis 19 SSW (57). Die Vaginalabstriche wurden anhand des Nugent-Scores ausgewertet. Unabhängig vom Vorliegen von Symptomen wurde ab einem Nugent-Score von ≥ 4 den Frauen in der Interventionsgruppe ($n=4840$) 300 mg Clindamycin oral zweimal

täglich für fünf Tage verabreicht. Die Prävalenz von vaginaler Dysbiose in der Interventionsgruppe lag bei 16,3% (95%-KI 15,1-17,6). Die erfolgreiche Eradikationsrate nach erster antibiotischer Behandlung lag bei 68%. Nach wiederholter antibiotischer Behandlung lag die Eradikationsrate insgesamt bei 58%.

Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Frühgeburten zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe (21,8% vs. 20,6%; RR 1,07 [95%-KI 0,91-1,24]).

Screening und Sanierung der bakteriellen Vaginose wurde in der französischen doppelverblindeten RCT, PREMEVA, an 84530 Frauen in der Frühschwangerschaft durchgeführt (58). Untersucht wurde der Eintritt von Frühgeburten nach antibiotischer- oder Placebo Behandlung bei Nachweis einer bakteriellen Vaginose (n = 5630). Das Screening fand anhand eines selbstständig abgenommenen Vaginalabstriches durch die Teilnehmerinnen während des ersten Trimesters statt. Bei Vorliegen eines Nugent-Scores ≥ 7 wurde die Diagnose einer bakteriellen Vaginose gestellt. Während in der low-risk Gruppe entweder mit 300 mg Clindamycin zweimal täglich für vier Tage oder mit Placebo behandelt wurde, erhielt die high-risk Gruppe den einmaligen oder dreimaligen Zyklus mit Antibiotika. Dieser Zyklus wurde einmal monatlich für drei Monate verabreicht und bis zu dreimalig wiederholt. Zum Zeitpunkt der antibiotischen Behandlung lag ein medianes Gestationsalter von 12 SSW vor. In der low-risk Gruppe (n=2869 Frauen) trat der primäre Endpunkt in der Interventionsgruppe in 1,2% (n=22/1904) auf im Vergleich zu 1,0% (n=10/956) in der Placebo Gruppe (RR 1,10, 95%-KI 0,53-2,32; p=0,82). In der high-risk Gruppe lag das RR bei 0,67 (95%-KI 0,23-2,0; p=0,47). Unerwünschte Ereignisse in der low-risk Gruppe traten häufiger in der Clindamycin Gruppe auf als in der Placebo Gruppe (3,0% vs. 1,3%, p=0,0035). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Diarrhoe (1,6% vs. 0,4%, p=0,0071) und Bauchschmerzen (0,6% vs. 0,0%, p=0,034). Die Studie zeigte, dass durch Screening und antibiotische Behandlung der bakteriellen Vaginose in der Frühschwangerschaft das Risiko der frühen Frühgeburten nicht signifikant gesenkt wird.

Liegt eine drohende Frühgeburt mit PROM vor, so ist die Gabe von Antibiotika indiziert (12). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 kam nach Auswertung von Placebo-kontrollierten randomisierten Studien zum Fazit, dass eine antibiotische Behandlung die maternale Infektion nach der Geburt (RR 0,91, 95%-KI 0,8-1,02) und die neonatale Morbidität (neonatale Infektion [RR 0,67, 95%-KI 0,52-0,85; Auftreten eines Amnioninfektionssyndroms [RR 0,66, 95%-KI 0,46-0,96) senkt. Es zeigte sich eine signifikante Reduzierung in der Anzahl an Geburten innerhalb von 48 Stunden (RR 0,71, 95%-KI 0,58-0,87) und innerhalb von sieben Tagen (RR 0,79, 95%-KI 0,71-0,89). Eine konkrete Empfehlung zu Art und Dauer der Antibiotika Gabe konnte nicht gemacht werden. Jedoch scheint die Kombinationsgabe von

Amoxicillin und Clavulansäure das RR für das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) zu erhöhen (RR 4,72, 95%-KI 1,57-14,23).

Uneinheitlich sind die vorliegenden Leitlinienempfehlungen. Von 16 internationalen Leitlinien sprechen sich sechs klar gegen eine Antibiotikagabe bei drohender Frühgeburt mit intakter Eihaut aus (9). Bei acht Leitlinien gibt es hierzu keine Stellungnahme. Hinsichtlich eines Screenings auf bakterielle Vaginose sprechen sich fünf Leitlinien dagegen aus, zwei Leitlinien geben dafür eine eingeschränkte Empfehlung, abhängig vom Vorliegen weiterer Risikofaktoren.

Die deutschsprachige Leitlinie bestätigt die Hinweise auf eine Reduzierung der Frühgeburtenrate nach Diagnostik und Behandlung von asymptomatischen und symptomatischen bakteriellen Vaginosen vor 23+0 SSW (46). Die Leitlinie gibt eine klare Empfehlung zur antibiotischen Behandlung von Patientinnen mit symptomatischer bakterieller Vaginose in der Schwangerschaft. Diagnostisch werden hierbei zum einen die Befundung eines Nativ-Abstrichpräparates nach den Amsel- Kriterien oder die Berechnung des Nugents-Scores anhand eines Gram-Präparates angeführt.

Die mikrobiologische Abstrichuntersuchung als diagnostische Maßnahme wird als weniger bedeutsam angeführt, da der Leitkeim der bakteriellen Vaginose, *Gardnerella vaginalis*, auch in der physiologischen Mikrobiota nachzuweisen ist und das Vorhandensein von ausschließlich *Gardnerella vaginalis* keine vaginalen Infektionen verursacht (59,60).

Ein Screening auf eine bakterielle Vaginose von asymptomatischen Schwangeren wird aufgrund der Datenlage nicht empfohlen (46). Ebenso gibt die deutschsprachige Leitlinie keine Empfehlung zur antibiotischen Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie unter der Zielsetzung der Reduzierung der Frühgeburtenrate.

1.5.2 Alternative Therapiemaßnahmen

Neben einem antibiotischen Therapiekonzept bei Dysbiose der Vaginalflora kommen auch alternative Maßnahmen zum Einsatz. Diese sind zum einen antimikrobielle Substanzen, die antiseptisch wirksam sind, und Substanzen, welche der Wiederherstellung der physiologischen vaginalen Mikrobiota dienen. Konkret handelt es sich hierbei um probiotisch wirksame Substanzen wie Laktobazillen und ansäuernde Mittel wie Ascorbinsäure (61).

Die Laktobazillusdominanz der vaginalen Mikrobiota trägt zur physiologischen Abwehrbarriere gegenüber der Ansiedlung von pathogenen Keimen bei. Laktobazillen besitzen antimikrobielle Eigenschaften, wie die Produktion von Milchsäure und Wasserstoffperoxid (62). Das Vorhandensein von *Lactobazillus spp* scheint das gleichzeitige Auftreten von pathogenen Keimen im Gastrointestinaltrakt, in der Mundschleimhaut und in der Vagina zu minimieren (63). Vor diesem Hintergrund gibt es Bestrebungen, durch die Gabe *Lactobazillus spp* -haltiger Präparate die Laktobazillendominanz der Mikrobiota zu optimieren und in diesem Fall prophylaktisch gegen eine vaginale Fehlbesiedlung vorzubeugen.

Eine randomisiert kontrollierte Studie aus dem Jahr 2019 untersuchte an 48 Frauen die Rezidivrate von Vulvovaginalcandidose nach Behandlung mit Clotrimazol und anschließender Erhaltungstherapie von oral applizierten Laktobazillen für 10 Wochen versus Placebo (64). Unter Einnahme von Laktobazillen zeigte sich ein geringeres Auftreten von Rezidiven im Vergleich zu Placebo (33,3% vs. 91,7%, nach drei Monaten) und (29,2% vs. 100%, nach sechs Monaten). Die Kombinationstherapie bei bakterieller Vaginose bestehend aus einem oralen Antibiotikum und gleichzeitiger Gabe eines vaginal applizierten Laktobazilluspräparates scheint das Risiko des Wiederauftretens von erneut auftretender bakterieller Vaginose zu senken (65).

Die Abnahme der Laktobazillusdominanz bei vaginaler Dysbiose hat zur Folge, dass der pH-Wert des Vaginalsekrets alkalisch wird. Eine Maßnahme, um das saure Milieu wiederherzustellen, ist die Gabe von vaginal applizierter Ascorbinsäure (66).

1.6 Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit

Internationale und nationale Leitlinien diskutieren diagnostische und therapeutische Maßnahmen der drohenden Frühgeburt kontrovers. Es fehlt an Evidenz und detaillierten Angaben zum Infektionsmanagement (7).

Ziel dieser Arbeit ist die Erfassung der Versorgungsstruktur hinsichtlich des Infektionsmanagements bei drohender Frühgeburt an deutschen Perinatalzentren. Von besonderem Interesse ist die Anwendung der unterschiedlichen diagnostischen Verfahren, die Indikationsstellungen für eine antibiotische Behandlung und die eingesetzten Therapiekonzepte. Hierbei wird auch die Anwendung alternativer Maßnahmen zur Normalisierung der Scheidenflora erfragt.

Die Datenerfassung soll Aufschluss darüber geben, inwiefern Perinatalzentren hausinterne Standards etabliert haben und inwieweit sich diese voneinander unterscheiden.

Die Erfassung dieser Daten erlaubt es, die derzeitige Versorgungsrealität in Deutschland aufzuzeigen und mit den Empfehlungen der deutschen und internationalen Leitlinien zu vergleichen. Bisher wurden noch keine bundesweiten Daten erhoben, daher kann die Implementierung der Leitlinienempfehlungen nur schwer beurteilt werden. Die Notwendigkeit für klare Handlungsempfehlungen hinsichtlich evidenzbasierter diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen bei drohender Frühgeburt soll aufgezeigt werden.

Methoden

2.1 Inhaltlicher Aufbau der Umfrage

Die Datenerhebung der vorliegenden Arbeit erfolgte anhand eines für die Studie generierten Fragebogens aus insgesamt 29 Fragen. Er ist in fünf thematische Gruppen untergegliedert:

- I. Allgemeine Angaben zur Klinik (4 Fragen)
- II. Maßnahmen bei drohender spontaner Frühgeburt ohne frühen vorzeitigen Blasensprung (10 Fragen)
- III. Maßnahmen bei drohender Frühgeburt mit frühem vorzeitigem Blasensprung (7 Fragen)
- IV. Allgemeine Angaben zum Infektionsmanagement bei drohender Frühgeburt unabhängig vom Vorliegen eines Blasensprungs (3 Fragen)
- V. (Rezidiv-) Prophylaxe und Verwendung alternativer Therapien (5 Fragen)

Zum Großteil beinhaltet die Umfrage geschlossene Fragen mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten. Neben dem single choice Fragetyp sind auch multiple choice Fragen vertreten. Dieser Fragetyp ermöglicht die Auswahl mehrerer Antwortmöglichkeiten aus vorgegebenen Antwortkategorien.

Qualitative und quantitative Variablen wurden erfasst, die sowohl nominal als auch ordinal skaliert sind.

2.1.1 Allgemeine Angaben

Der erste Teil der Umfrage erfasste allgemeine Informationen zu den teilnehmenden Einrichtungen. Anzugeben war die Versorgungsstufe des Zentrums (Level-I oder Level-II), außerdem die erste Ziffer der Postleitzahl (PLZ) der Anschrift. Anhand dessen erfolgte eine geographische Zuordnung der teilnehmenden Zentren in eine von vier Regionen: Nord-Ost (PLZ 0,1), Nord-West (PLZ 2,3), Süd-West (PLZ 4,5,6) und Süd (PLZ 7,8,9; Abbildung 3). Beide Angaben waren verpflichtend und Voraussetzung für die weitere Bearbeitung der Umfrage.



Abbildung 3 Übersichtsgrafik der bundesweiten Verteilung der teilnehmenden Zentren in vier Regionen (Nord-West, Nord-Ost, Süd-West und Süd) unter der Berücksichtigung der ersten Ziffer der Postleitzahl des jeweiligen regionalen Standorts der Einrichtungen.

Weiterhin wurde die jährliche Geburtenzahl abgefragt. Hierbei konnte aus einer von vier Kategorien gewählt werden: <1500, 1500-2499, 2500-3000 und >3000 Geburten pro Jahr. Außerdem war die jährliche Anzahl früher Frühgeburten unter 32 SSW anzugeben. Hierbei wurde auf die Möglichkeit verwiesen, die Angaben des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen unter dem Link: „<https://perinatalzentren.org/startseite/>“ zu nutzen (67).

2.1.2 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt ohne frühen vorzeitigen Blasensprung

Im zweiten Themenkomplex bezogen sich die Fragen auf Patientinnen mit Symptomen beziehungsweise Zeichen einer drohenden Frühgeburt wie vorzeitige Wehentätigkeit oder einer Zervixverkürzung. Zunächst wurde erfragt, ob prinzipiell in dieser Situation eine kalkulierte Antibiotikagabe erfolgt (dichotomer Fragetyp). Anhand von Filterregeln waren die nachfolgenden zwei Fragen zur Indikationsstellung und Art der Therapie nur dann zu beantworten, wenn die erste Frage mit „ja“ beantwortet wurde.

Nachfolgend wurden Aspekte der Infektionsdiagnostik und der Therapieindikation in Abhängigkeit des nachgewiesenen Erregerspektrums erfragt. Hierbei waren Mehrfachantworten möglich. Es war anzugeben, ob eine vaginale Abstrichkontrolle nach Beendigung der Therapie erfolgte und bei Erregerpersistenz eine erneute antibiotische Behandlung indiziert wurde. Abschließend lag das Augenmerk auf der Verwendung lokaler antiseptischer Maßnahmen, wie beispielsweise Hexetidin- und/oder Octenidindihydrochlorid haltige Mittel.

2.1.3 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt mit vorzeitigem Blasensprung

Die hier zu beantwortenden Fragen stimmten weitestgehend mit denen aus Kapitel 2.1.2 überein. Zusätzlich wurde die Intention einer eventuell durchgeführten Infektionsdiagnostik und die Dauer einer antibiotischen Therapie erfasst. Auch hier wurde nach möglichen Indikationen einer erneuten oder verlängerten antibiotischen Behandlung gefragt.

2.1.4 Allgemeine Angaben zum Infektionsmanagement bei drohender Frühgeburt unabhängig vom Vorliegen eines Blasensprungs

In diesem Themenkomplex der Umfrage erfolgte die Abklärung, unter welchen Umständen die Studienteilnehmer:innen eine postpartale mikrobiologische Abstrichuntersuchung der Eihäute durchführen. Anschließend sollten Angaben zum Vorliegen einer hausinternen Leitlinie beziehungsweise Standardvorgehensweise (standard operating procedure, SOP) zum Vorgehen bei drohender Frühgeburt gemacht werden.

2.1.5 (Rezidiv-) Prophylaxe und alternative Therapien

Der letzte Teil der Umfrage widmete sich dem Thema der (Rezidiv-) Prophylaxe und der antiseptischen Therapie bei drohender Frühgeburt. So wurde nach Anwendung von Therapeutika zur Normalisierung der vaginalen Scheidenflora nach Abschluss der Antibiotikagabe gefragt. Konkrete Angaben zur Art des Mittels und dessen Anwendung konnten gegeben werden. Gezielt wurde nach der Verwendung und dem Applikationsweg von Laktobazilluspräparaten bei vaginaler Dysbiose in der Schwangerschaft gefragt und inwieweit ein Einsatz in Ergänzung oder an Stelle einer antibiotischen Therapie erfolgt.

2.2 Durchführung der Umfrage

Es wurden 212 Perinatalzentren der Versorgungsstufen Level-I und Level-II angeschrieben, die der Transparenzliste des Onlineportals „Perinatalzentren“ entnommen wurden (Stand Januar 2019) (67).

Die Umfrage gestaltete sich als online basierter Fragebogen der mit der webbasierten Befragungs- und Prüfungssoftware EvaSys V8.0 (Electric Paper Evaluationssysteme GmbH, Lüneburg, Deutschland) versendet wurde. Der Fragebogen wurde zunächst in das Programm eingepflegt und das Layout der Umfrage wurde im Online-Format gestaltet. Das Programm ermöglicht es, die Einladung an der Umfrage teilzunehmen, TAN (Transaktionsnummer) basiert per E-Mail an Teilnehmer:innen zu verschicken. Jede teilnehmende Person erhielt in der E-Mail einen Link, welcher das Portal der Online-Umfrage öffnete, und die Bearbeitung der Fragen ermöglichte. Das Versenden der TAN basierten Links an die jeweiligen Zentren übernimmt das System und erfolgt seriell. Die in dem Link verschlüsselte TAN ist nicht mit einer Person oder einem Zentrum verbunden. Somit erfolgte die Teilnahme an der Umfrage anonym und freiwillig. Es kann kein Rückschluss auf die Person oder die Einrichtung gezogen werden.

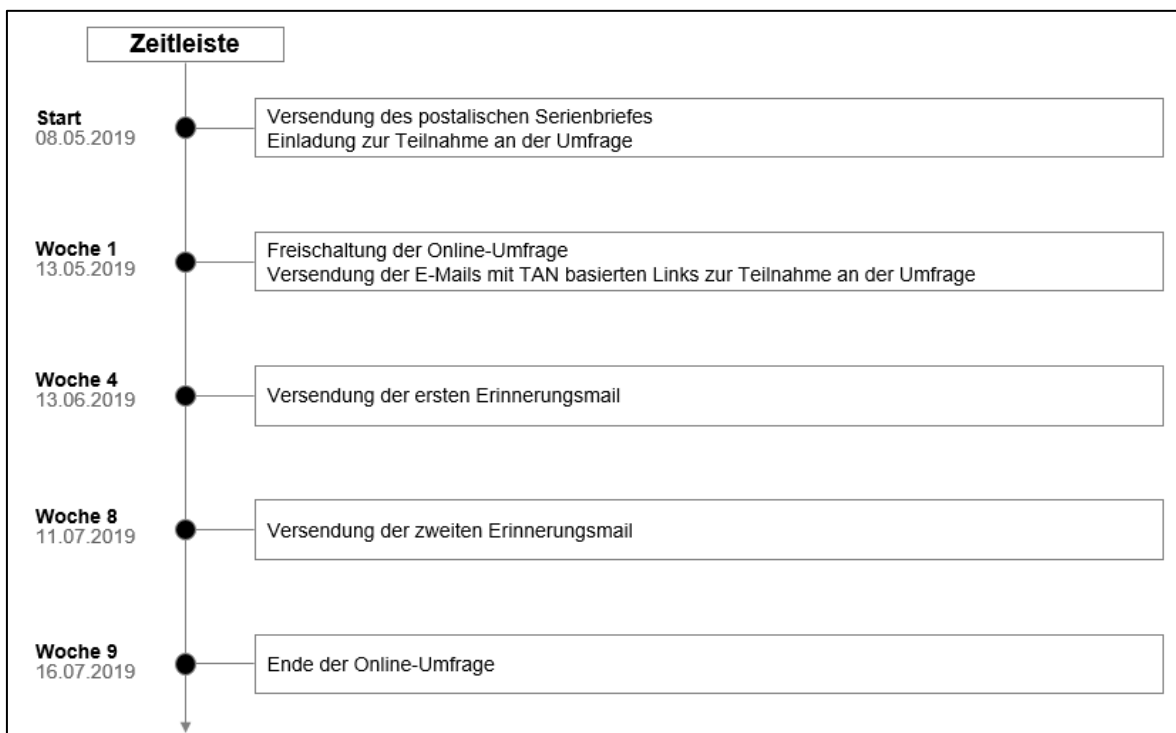


Abbildung 4 Zeitleiste der Studiendurchführung.

Es wurde ein Serienbrief erstellt, welcher am 08.05.2019 an alle Perinatalzentren auf postalischem Weg verschickt wurde (Abbildung 4). In diesem Schreiben wurde darauf aufmerksam gemacht, dass in wenigen Tagen eine Einladung zur Teilnahme an der Online-Umfrage per E-Mail folgt. Hintergründe der Studie wurden in dem Brief erläutert und Kontaktdaten bei möglichen Rückfragen wurden hinterlegt. Der Brief wurde in der Absicht versandt, Zentren vorab von der Umfrage zu informieren, um ein versehentliches Löschen der eingehenden E-Mail zu vermeiden und die Wahrscheinlichkeit einer Beantwortung zu erhöhen.

Am 13.05.2019 wurde die Online-Umfrage freigeschaltet und die E-Mails mit den TAN basierten Links an die Teilnehmer:innen verschickt. In der E-Mail erhielten die Empfänger eine Anleitung bezüglich der Bearbeitung des Fragebogens. Für die Beantwortung des Fragebogens wurde ein ungefährer Zeitaufwand von acht-zehn Minuten angegeben. Es war möglich, den Link an eine Zweitperson weiterzuleiten, allerdings sollte nur jeweils ein einziger Fragebogen pro Zentrum beantwortet werden. Mit Freischaltung der Umfrage vermerkt EvaSys laufend, wie viele Umfragebögen bereits ausgefüllt wurden. Die aktuelle Rücklaufquote war daher stetig einzusehen.

Das Programm ermöglicht die Zustellung einer Erinnerungsmail an Zentren, welche noch nicht an der Umfrage teilgenommen haben. Das System vermerkt, welche TAN-verschlüsselten Links noch nicht ausgefüllt wurden. Wählt man nun die Option „Erinnerungsmail versenden“, so werden neue TAN-basierte Links an die Kliniken versendet, die das System als noch ausstehende Teilnehmer:innen vermerkt hat. Die Identifikation der Zentren ist allerdings durch den Nutzer nicht möglich. Die Anonymität und Verschlüsselung der bestehenden Daten bleiben damit gewahrt. Es wurde insgesamt zweimal eine Erinnerungsmail versendet, 4 Wochen (13.06.2019) und 8 Wochen (11.07.2019) nach Umfragebeginn.

2.3 Datendokumentation und statistische Auswertung

Im Programm EvaSys wurden die Ergebnisse der Fragebögen als Rohdaten sowohl im SPSS-Format als auch im CSV-Format gespeichert. Somit war die Überführung der Datenbank in das Analysesystem IBM SPSS Statistics 27.0 für Windows (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) möglich. Der Datensatz wurde zunächst auf Vollständigkeit und auf Fehlerhaftigkeit untersucht.

Anschließend erfolgte die Auswertung anhand deskriptiver Statistik. Im Zuge der qualitativen Analyse wurden absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Für unabhängige, nominal und ordinal verteilte Variablen wurden Korrelationen mit dem Chi-Quadrat-Test

getestet und auf Unabhängigkeit überprüft. Bei zwei oder mehr Stichproben wurde ein Chi-Quadrat Homogenitätstest durchgeführt, um festzustellen, ob die Verteilung einer homogenen Grundgesamtheit entstammt.

Nullhypothesen wurden bis zu einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% verworfen. Bei $p < 0,05$ wurden Ergebnisse als statistisch signifikant gewertet. Bei erwarteten Häufigkeiten $n < 5$ wurde der exakte Test nach Fisher angewendet. Die Repräsentativität der Umfrage wurde mit dem Chi-Quadrat-Test für gegebene Wahrscheinlichkeiten getestet. Schließlich wurden die 95%-Konfidenzintervalle für die Anteilswerte einzelner Variablen berechnet.

Die Anzahl der teilnehmenden Zentren der jeweiligen Regionen wurden in das Verhältnis der zugehörigen Einwohnerzahl gesetzt, um so Aussagen über die Repräsentativität tätigen zu können.

Die statistische Berechnung wurde mit SPSS und dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel für Mac, Version 16.40 (Microsoft Deutschland GmbH, München, Deutschland) durchgeführt, die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Form von Diagrammen im Säulen- oder Balkenformat. Zur visuellen Veranschaulichung geographischer Daten wurde die Statistiksoftware R unter Verwendung der graphischen Oberfläche RStudio (RStudio PBC, Version 1.3.959, Boston, USA) verwendet (68). Zur Erstellung der heatmap-Grafiken wurden die Zusatzpakete choroplethr und ggplot2 unter Verwendung einer PLZ-basierten Landkarte Deutschlands genutzt. Dabei wurden frei verfügbare geo-mapping Daten im SHP-Format mit den Ergebnissen der Umfrage im CSV-Format verknüpft (68–70).

Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der teilnehmenden Zentren

An der Onlineumfrage nahmen 67 der 212 angeschriebenen Perinatalzentren teil, was einer Rücklaufquote von 31,6% entspricht (Abbildung 5). Mit 83,6% (n=56) handelt es sich bei der überwiegenden Zahl der teilnehmenden Kliniken um Perinatalzentren der Versorgungsstufe Level-I. Bei den verbleibenden 16,4% (n=11) handelt es sich um Level-II Zentren. Diese Verteilung in der Umfrage spiegelt auch die tatsächliche bundesweite Verteilung der deutschen Perinatalzentren wider ($p=0,88$). Die Verteilung der teilnehmenden Zentren entspricht den zu erwartenden Häufigkeiten sowohl im Verhältnis zur Einwohnerzahl (bezogen auf die erste Ziffer der Postleitzahl), als auch der Anzahl der Perinatalzentren in der jeweiligen Region (Abbildung 5, $p=1,0$). Somit sind die erhobenen Daten als repräsentativ für die jeweilige Region anzusehen.

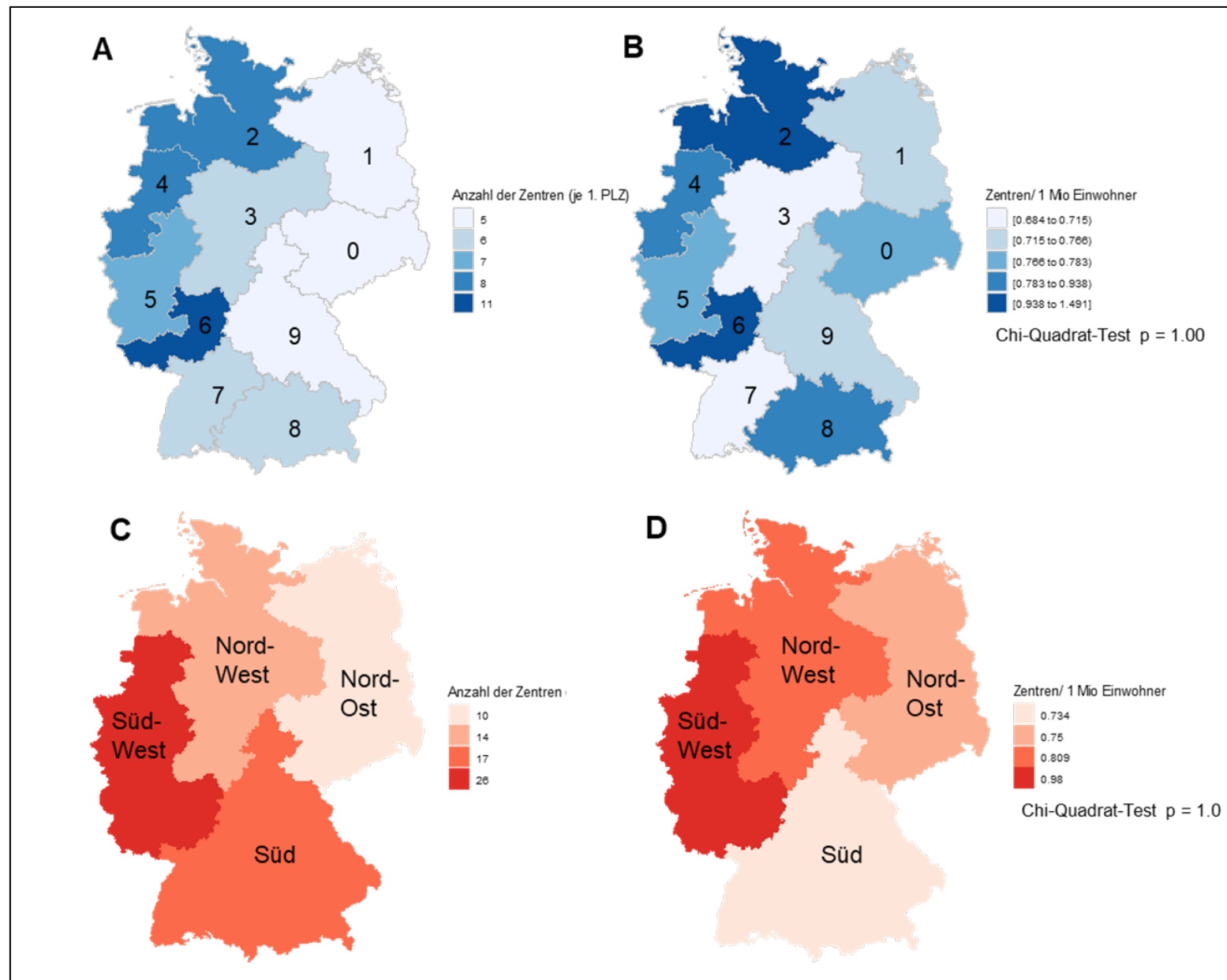


Abbildung 5 Regionale Verteilung der teilnehmenden Zentren an der Umfrage.

A+C Absolute Anzahl der teilnehmenden Zentren.

B+D Anzahl der teilnehmenden Zentren im Verhältnis zur Einwohnerzahl. Graphische Unterteilung nach Leitziffer der Postleitzahl (obere Reihe) und der Region (untere Reihe).

Mehrheitlich (64,1%, n=43/67) nahmen Zentren mit einer jährlichen Geburtenzahl zwischen 1500 und 3000 an der Umfrage teil. Acht Zentren (11,93%) gaben Zahlen von mehr als 3000 Geburten pro Jahr an, bei 16 Zentren (23,8%) lagen die jährlichen Entbindungszahlen unter 1500 (Abbildung 6).

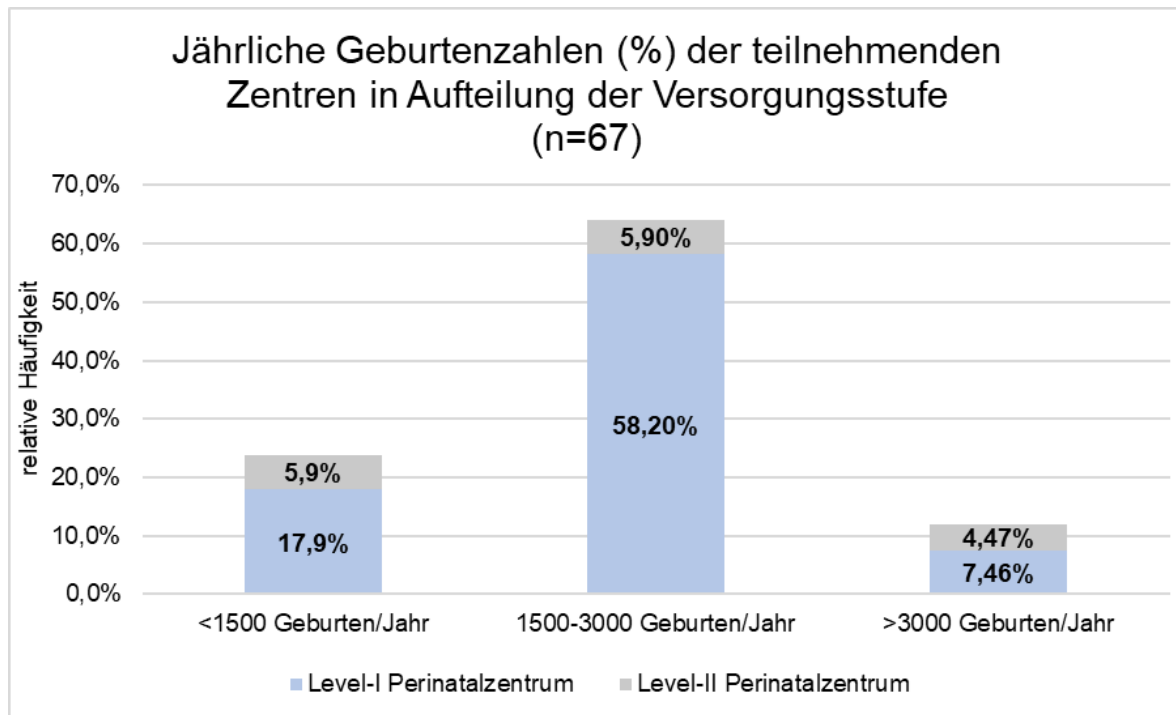


Abbildung 6 Relativer Anteil der jährlichen Geburtenzahlen der teilnehmenden Zentren (n=67) in Aufteilung nach der Versorgungsstufe der Einrichtung.

Die jährliche Zahl früher Frühgeborener unter 32 SSW pro Zentrum lag im Median bei 47 (Interquartilrange 31-78). Eine positive Korrelation ergab sich zwischen Geburtenzahlen und Frühgeburtsrate ($r=0,29$, $p=0,022$). In Level-I Perinatalzentren war die Zahl Frühgeborener im Median erwartungsgemäß höher als in Level-II Perinatalzentren (53 vs. 17, $p<0,001$).

Fast alle Zentren (n=66, 98,5%) verfügen über einen hausinternen Behandlungsstandard zum Vorgehen bei drohender Frühgeburt. Hierbei werden in 95,5% Angaben zum Infektionsmanagement bei frühem vorzeitigem Blasensprung gemacht, in 83,3% bei drohender Frühgeburt mit intakten Eihäuten. Über hausinterne Standards verfügen 96,4% der Level-I Zentren (n=54/56) und 81,2% der Level-II Zentren (n=9 /11; $p=0,123$). Lediglich drei Zentren (11,5%, n=3/26) aus der Region Süd-West gaben an, die hausinternen Standards hinsichtlich des Therapie- und Infektionsmanagements von Infektionen bei drohender Frühgeburt nicht zu berücksichtigen.

3.2 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt ohne frühen vorzeitigen Blasensprung

3.2.1 Kalkulierte Antibiotikagabe

Ohne Infektionsnachweis verzichtet die Mehrheit (78,8%, n=52/66) der Zentren auf eine kalkulierte Antibiotikagabe. Die 14 (21,2%, n=14/66) verbliebenen Zentren behandeln auch ohne Erregernachweis kalkuliert mit Antibiotika. Diese 14 Zentren entsprechen 12 Level-I Zentren (21,4%, n=12/56) und zwei Zentren der Versorgungsstufe Level-II (18,2%, n=2/11). Die Bereitschaft zu einer kalkulierten Antibiotikagabe ist in der Region Süd-West am höchsten und in der Region Nord-Ost am niedrigsten (10,0%; n=1/10, Abbildung 7). Dieser Unterschied war nicht signifikant (p=0,793).

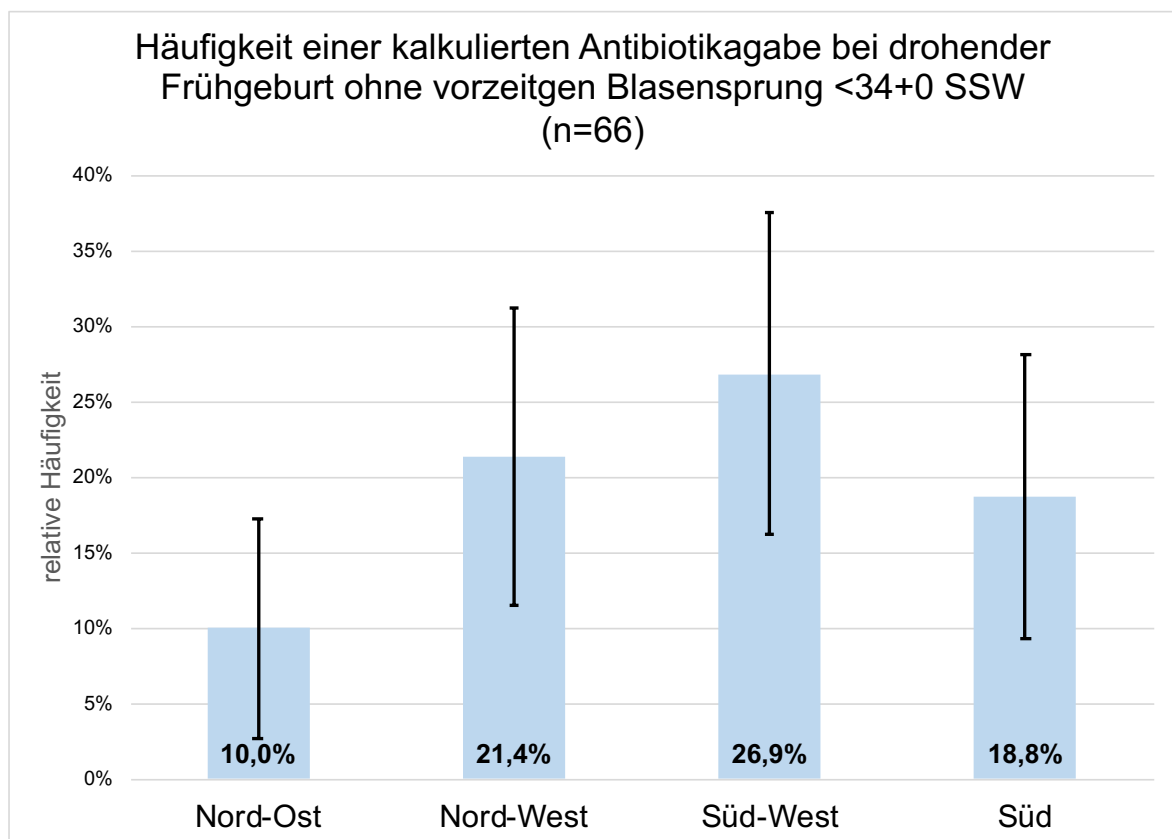


Abbildung 7 Kalkulierte Antibiotikagabe bei drohender Frühgeburt ohne Blasensprung <34+0 SSW und ohne Infektionsnachweis. In der Gesamtkohorte wurden 21,2% der Zentren (n=14/66) bei drohender Frühgeburt auch ohne Erregernachweis eine kalkulierte Antibiotikagabe geben. Relative Häufigkeiten ($\pm$ 95% Konfidenzintervall) in Abhängigkeit der Region (p=0,826).

Die Indikationsstellung für eine kalkulierte Antibiotikagabe auch ohne Infektionsnachweis basiert zum einen auf klinischen und paraklinischen Zeichen einer maternalen Infektion (57,1%) in Form von Fieber, einem CRP-Anstieg oder einer Leukozytose (Tabelle 2). Weniger häufig (42,9%) wurde der Verdacht auf Vorliegen einer vaginalen Infektion (Fluor

vaginalis, Amingeruch, pH-Wert > 4,4) oder eine isolierte fetale Tachykardie als mögliche Indikation ausgewählt. Klinische Zeichen einer drohenden Frühgeburt waren für diese Zentren weniger beziehungsweise gar nicht relevant. Bemerkenswert ist allerdings, dass die verbleibende Hälfte der Kliniken, die eine kalkulierte Antibiotikagabe durchführen (50,0%, n=7/14) generell und damit unabhängig vom Vorliegen einzelner klinischer Parameter eine Therapieindikation sehen (Abbildung 8). Unterschiede im Hinblick auf das Versorgungslevel fanden sich hierbei nicht.

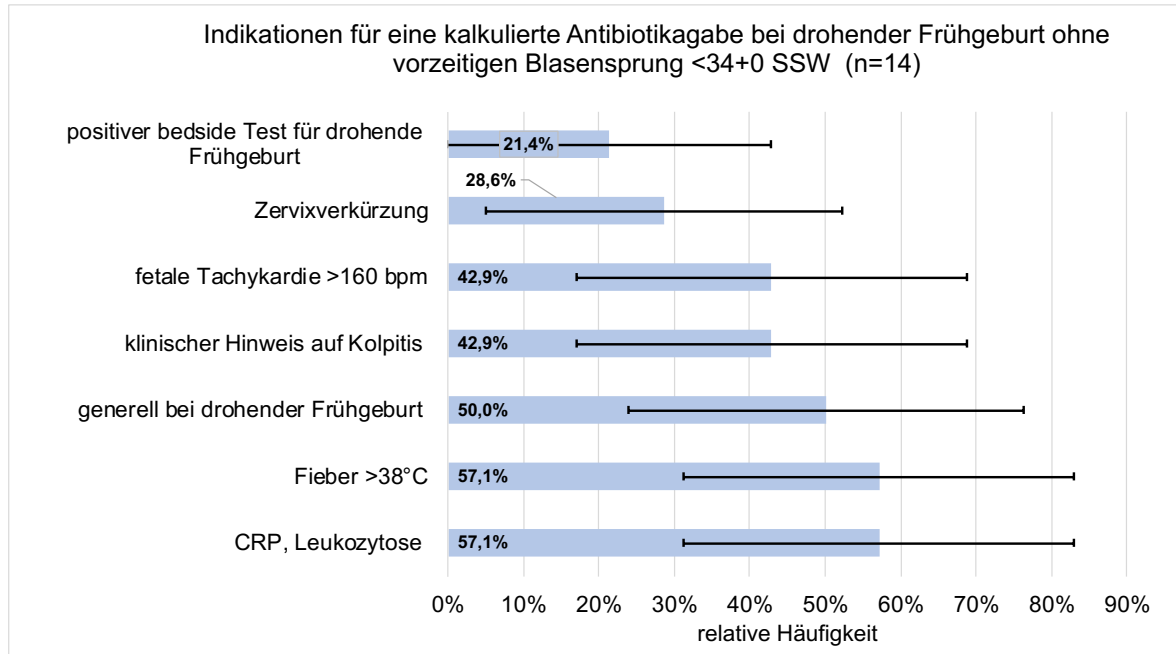


Abbildung 8 Indikationen für eine kalkulierte Antibiotikagabe bei drohender Frühgeburt ohne Blasensprung. Relative Häufigkeiten ($\pm$ 95% Konfidenzintervall). Mehrfachnennungen waren möglich. Die Hälfte aller Zentren (n=7/14) würde unabhängig vom Vorliegen eines klinischen Infektionsnachweises eine Antibiotikagabe durchführen.

ERGEBNISSE

Tabelle 2 Klinische Parameter für die Indikationsstellung einer kalkulierten Antibiotikagabe ohne Infektionsnachweis bei drohender Frühgeburt <34+0 SSW ohne vorzeitigen Blasensprung.

Klinische Parameter (Mehrfachnennung möglich)	Gesamt N=14	Nord- Ost N=10	Nord- West N=14	Süd- West N=26	Süd N=17	p-Wert*
Klinischer Hinweis auf Kolpitis	6 (42,9%)	1 (10%)	2 (14,3%)	1 (3,8%)	2 (11,8%)	0,182
CRP-Erhöhung, Leukozytose	8 (57,1%)	1 (10%)	3 (21,4%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)	0,182
Fieber >38,0 °C	8 (57,1%)	1 (10%)	3 (21,4%)	2 (7,7%)	2 (11,8%)	0,182
Fetale Tachykardie >160 bpm	6 (42,9%)	1 (10%)	3 (21,4%)	1 (3,8%)	1 (5,9%)	0,054
Zervixverkürzung	4 (28,6%)	1 (10%)	1 (7,2%)	0 (0,0%)	2 (11,8%)	0,049
Positiver Frühgeburtenmarker im Zervikalsekret	3 (21,4%)	0 (0,0%)	1 (7,2%)	1 (3,8%)	1 (5,9%)	1,0
Generell bei drohender Frühgeburt	7 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (7,2%)	5 (19,2%)	1 (5,9%)	0,499

* Vergleich der Regionen mittels exaktem Test nach Fisher

Im Fall einer kalkuliert durchgeführten Antibiotikagabe wird in 78,6% der Zentren (n=11/14) eine Monotherapie mit Aminopenicillin, einem Cephalosporin der 2. Generation oder Piperacillin/Tazobactam durchgeführt. Die verbleibenden Kliniken (21,4%, n=3/14) wählen eine Kombinationstherapie der genannten Wirkstoffklassen.

3.2.2 Infektionsdiagnostik

Befragt nach Maßnahmen der Infektionsdiagnostik gaben 94% (n=63/ 67) der Kliniken an, einen vaginalen Abstrich mit mikrobiologischem Erregernachweis einschließlich Untersuchung auf Chlamydien sowie Ureaplasmen/ Mycoplasmen durchzuführen. Fast genauso häufig (92,5%) erfolgt die Bestimmung des CRP-Wertes und der Leukozyten. Vergleichsweise unüblich ist hingegen die Beurteilung mittels Nugent- oder Amsel-Score, wobei in 37,3% (n=25/67) mindestens eine dieser Untersuchungsmethoden angewendet wird (Tabelle 3).

Tabelle 3 Infektionsdiagnostik bei drohender Frühgeburt <34 SSW ohne vorzeitigen Blasensprung.

Diagnostische Methode (Mehrfachnennung möglich)	Gesamt N=67	Nord- Ost N=10	Nord- West N=14	Süd- West N=26	Süd N=17	p- Wert*
Vaginale pH-Bestimmung mittels Teststreifen	50 (74,6%)	6 (60%)	10 (71,4%)	21 (80,8%)	13 (76,5%)	0,597
Erhebung des Nugent-Scores (Gram-Färbung)	10 (14,9%)	4 (40%)	1 (7,1%)	3 (11,5%)	2 (11,8%)	0,171
Vaginaler Abstrich und Beurteilung mittels Amsel-Score (Nativ-Präparat + klinische Symptome)	18 (26,9%)	2 (20%)	3 (21,4%)	6 (23,1%)	7 (41,2%)	0,527
Mikrobiologischer Erregernachweis durch Kultur einschließlich molekularbiologischer Testung auf Chlamydien und Ureaplasmen	63 (94,0%)	9 (90%)	13 (92,6%)	26 (100%)	15 (88,2%)	0,232
CRP- und Leukozytenbestimmung aus mütterlichem Blut	62 (92,5%)	10 (100%)	12 (85,7%)	25 (96,2%)	15 (88,2%)	0,481
Durchführung keiner dieser Maßnahmen	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,358

* Vergleich der Regionen mittels exaktem Test nach Fisher

Auffallende regionale Unterschiede finden sich in der angewendeten Untersuchungsmethode. Die Erhebung des Nugent-Scores erfolgt vor allem in der Region Nord-Ost (40,0%, n=4/10). In den Regionen Nord-West, Süd-West und Süd unterscheidet sich die Anwendungshäufigkeit hingegen nicht und liegt im Durchschnitt bei 10,5% (n=6/57). Dies ist im Vergleich zu der Region Nord-Ost signifikant seltener (p=0,035, Abbildung 9).

Der Amsel-Score hingegen wird insbesondere im Süden bevorzugt, im PLZ-Gebiet 9 (Bayern) liegt die Anwenderhäufigkeit bei 60% (n=3/5, Abbildung 10).

Alle teilnehmenden Level-II Zentren (n=11) geben an, sowohl einen vaginalen Abstrich mit mikrobiologischem Erregernachweis, sowie eine CRP- und Leukozytenbestimmung durchzuführen. Interessanterweise wird ein mikrobiologischer Erregernachweis in 96,6% (n=57/59) der Zentren mit einer jährlichen Geburtenzahl ≤ 3000 durchgeführt. Im Gegensatz hierzu verzichten zwei der acht Kliniken (25,0%) mit jährlicher Geburtenzahl > 3000 auf eine solche Diagnostik (p=0,042). Im Fall eines erhöhten vaginalen pH-Wertes erfolgt jedoch immer eine weiterführende Infektionsdiagnostik.

Vaginale Infektionsdiagnostik mittels Nugent-Score

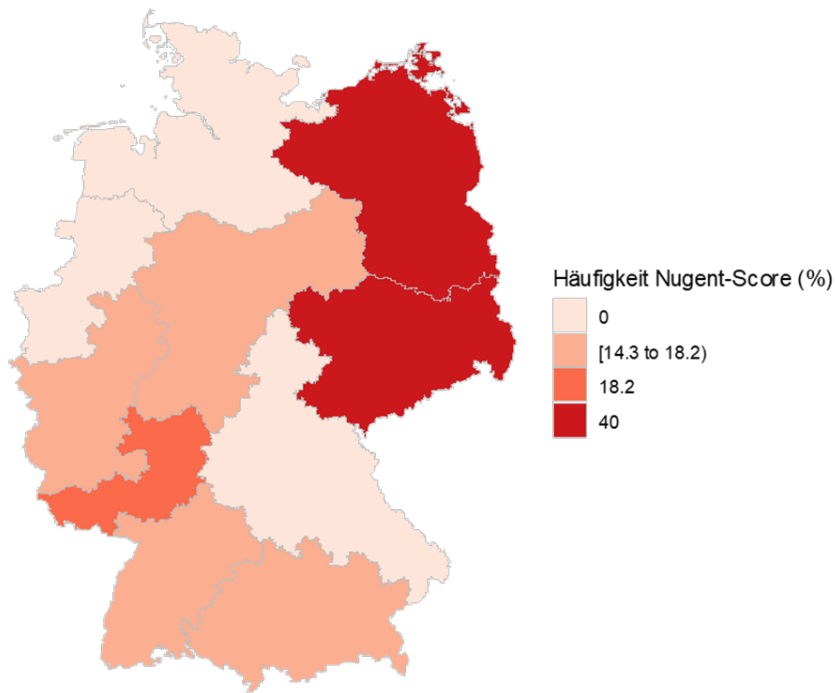


Abbildung 9 Graphische Darstellung der vaginalen Infektionsdiagnostik mittels Nugent-Scores. Angabe der relativen Häufigkeit in Abhängigkeit der regionalen Verteilung. Die Anwendung des Nugent-Scores ist in der Region Nord-Ost signifikant häufiger als in den restlichen Regionen ($p=0,035$).

Vaginale Infektionsdiagnostik mittels Amsel-Score

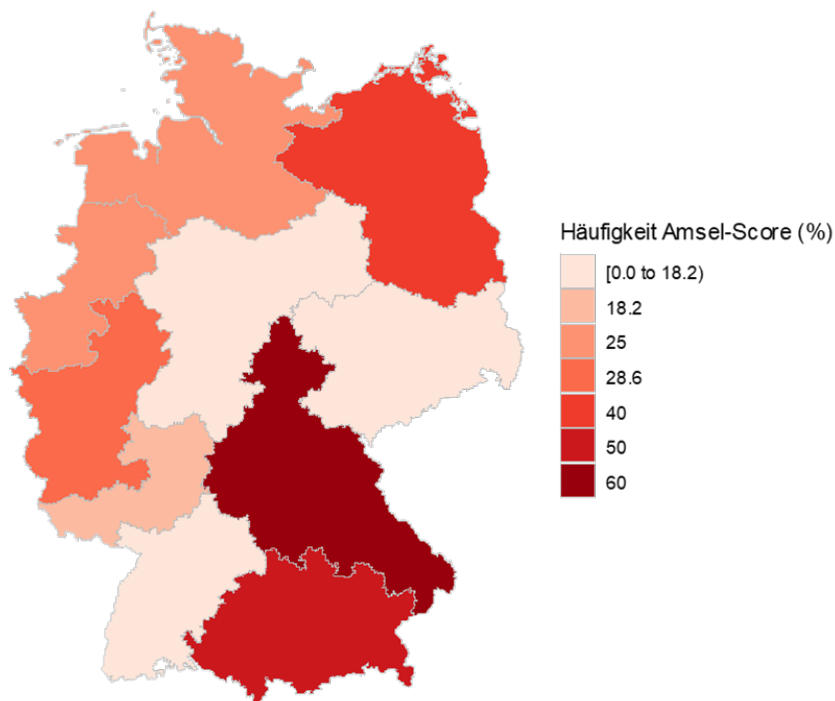


Abbildung 10 Graphische Darstellung der vaginalen Infektionsdiagnostik mittels Amsel-Scores.

3.2.3 Gezielte Therapiemaßnahmen bei Infektionsnachweis

Mikrobiologische Befunde, die von der physiologischen Mikrobiota abweichen, werden mehrheitlich antibiotisch behandelt (Abbildung 11, Tabelle 4). Die Indikation für eine Antibiotikagabe wird am häufigsten gestellt bei Befundergebnissen der bakteriellen Vaginose (79,1%; n=67) und dem Nachweis von *Candida* spp. (77,6 %, n=52). Ein mikrobiologischer *Candida*-Nachweis wird von 75% (n=42/56) aller Level-I Zentren und in 90% (n=10/11) der Level-II Zentren behandelt (p=0,465).

Etwas seltener werden der Nachweis von Enterokokken und Enterobakterien (65,7%) und der vaginale Nachweis von B-Streptokokken (59,7%) therapiert. Letzterer wird in 63% (n=35/56) der Level-I Zentren und in 45,5 % (n=5/11) der Level-II Zentren gezielt antibiotisch behandelt. Hinsichtlich der Therapie von *Ureaplasma* spp. beziehungsweise *Mycoplasma* spp. zeigen sich uneinheitliche Angaben: 22,4% (n=15) aller Zentren sehen keine Indikation zur Therapie. 49,3% (n=33) würden immer eine Behandlung durchführen, während 20,9% (n=14) der Zentren nur bei hoher Erregerlast ($\geq 10^4$ CFU/ml [colony forming unit]) behandeln. Bei den verbleibenden 7,5% (n=5) waren die Angaben nicht eindeutig, da beide Therapieoptionen ausgewählt wurden und somit keine Aussage erlaubten. Unterschiede hinsichtlich der Regionen oder der Versorgungsstufe fanden sich nicht.

Schließlich wurde gefragt, ob eine Therapie kulturell nachgewiesener vaginaler Enterokokken oder *E. coli* auch bei unauffälligem Amsel- bzw. Nugent-Score erfolgen sollte. In 38,8% (n=26/67) der Zentren erfolgt hierbei immer eine Antibiotikatherapie. Für 37,3% (n=25) der Zentren trifft die Therapie im Einzelfall zu, abhängig von der Höhe der Erregerlast und/oder einem klinisch hoch eingestuftem Frühgeburtsrisiko. 14,9% (n=10/67) würden generell unter diesen Voraussetzungen auf eine Therapie verzichten. Diese Angabe wurde ausschließlich von Level-I Zentren (17,9%) gewählt. Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie war hierbei nicht davon abhängig, ob das jeweilige Zentrum auch selbst den Amsel- oder Nugent-Score erhob.

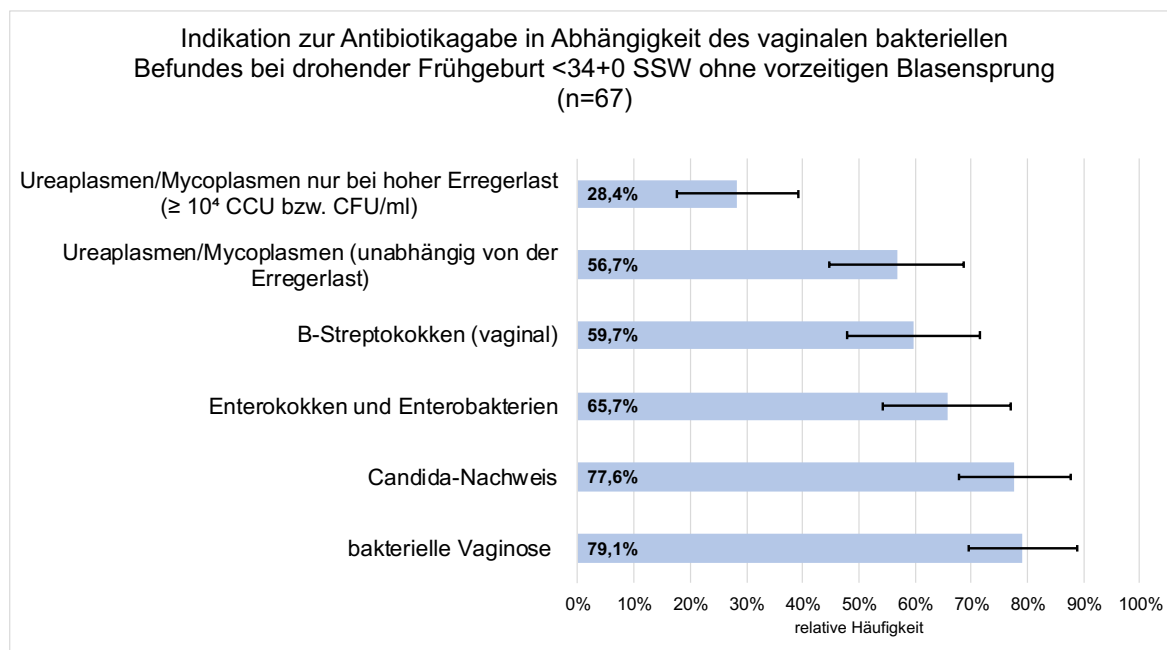


Abbildung 11 Therapieindikation in Abhängigkeit des vaginalen Erregernachweises bei drohender Frühgeburt <34 SSW ohne vorzeitigen Blasensprung. Relative Häufigkeiten (± 95% Konfidenzintervall).

Tabelle 4 Therapieindikation in Abhängigkeit des vaginalen Erregernachweises.

Therapierte Befundergebnisse (Mehrfachnennung möglich)	Gesamt N=67	Nord-Ost N=10	Nord-West N=14	Süd-West N=26	Süd N=17	p-Wert*
Bakterielle Vaginose	53 (70,1%)	10 (100%)	10 (71,4%)	19 (73,1%)	14 (82,4%)	0,271
Candida-Nachweis	52 (77,6%)	8 (80%)	11 (78,6%)	19 (73,1%)	14 (82,4%)	0,478
Nachweis von Enterokokken und Enterobakterien	44 (65,7%)	7 (70%)	11 (78,6%)	16 (61,5%)	10 (58,8%)	0,135
Vaginaler B-Streptokokken Nachweis	40 (59,7%)	4 (40%)	10 (71,4%)	16 (61,5%)	10 (58,8%)	0,501
Ureaplasmen/Myoplasmen unabhängig von der Erregerlast	38 (56,7%)	4 (40%)	8 (57,1%)	14 (53,8%)	12 (70,6%)	0,974
Ureaplasmen/Mycoplasmen nur bei hoher Erregerlast	19 (28,4%)	5 (50%)	1 (7,14%)	8 (30,8%)	5 (29,4%)	0,655

* Vergleich der Regionen mittels exaktem Test nach Fisher

ERGEBNISSE

In 70,1% (n=47) der Zentren erfolgt nach Abschluss einer antibiotischen Behandlung eine Abstrichkontrolle und gegebenenfalls bei Erregerpersistenz eine erneute Antibiotikagabe (Tabelle 5).

Diese Maßnahme wird in 68% der Level-I Zentren (n=38/56) und in 82% (n=9/11) der Level-II Zentren durchgeführt (p=0,355). Kliniken mit jährlich mehr als 3000 Geburten praktizieren dieses Vorgehen signifikant seltener im Vergleich zu Zentren mit jährlichen Geburtenzahlen ≤ 3000 (37,5% vs. 74,6%, p = 0,046).

Tabelle 5 Durchführung einer Abstrichkontrolle nach Abschluss einer Antibiotischen Behandlung (n=67).

Durchführung einer Abstrichkontrolle	Gesamt N=67	Nord- Ost N=10	Nord- West N=14	Süd- West N=26	Süd N=17	p- Wert*
Ja	27 (70,1%)	7 (10,4%)	12 (17,9%)	18 (26,9%)	10 (14,9%)	0,445
Nein	20 (29,9%)	3 (4,5%)	2 (3,0%)	8 (11,9%)	7 (10,4%)	

* Vergleich der Regionen mittels Chi-Quadrat Test

3.2.4 Durchführung von lokal antiseptischen Maßnahmen

Eine insgesamt hohe Akzeptanz zeigte sich für die Verwendung lokal antiseptischer Maßnahmen. 20,9% (n=24/67) nutzen diese Form der Therapie regelmäßig anstelle einer Antibiotikabehandlung. Mehr als die Hälfte der Zentren (50,7%) entscheidet sich in Einzelfällen für eine lokal antiseptische Maßnahme, wie bei Antibiotikaresistenz, Rezidiven nach antibiotischer Behandlung oder bei Kontraindikation für diese. Hierfür entscheiden sich konkret 53,6% der Level-I Zentren (n=30/56) und 36,4% der Level-II Zentren (n=4/11; p=0,580). Lediglich 28,4% der befragten Zentren führen keine lokal antiseptische Therapie durch. Für Zentren im Nord-Westen, Süd-Westen und im Süden ist die Maßnahme einer lokal antiseptischen Therapie eine Einzelfallentscheidung (Tabelle 6).

Es finden sich keine Unterschiede der Anwendungshäufigkeit in Abhängigkeit der jährlichen Geburtszahlen (>3000 vs. ≤3000, p=0,651).

Tabelle 6 Durchführung einer lokal antiseptischen Maßnahme zur Therapie einer vaginalen Infektion bei drohender Frühgeburt (n= 67).

Durchführung einer lokal antiseptischen Maßnahme	Gesamt N=67	Nord- Ost N=10	Nord- West N=14	Süd- West N=26	Süd N=17	p- Wert*
Ja, regelmäßig anstelle einer Antibiotikagabe	14 (20,9%)	3 (30%)	2 (14,3%)	7 (26,9%)	2 (11,8%)	0,653
Ja, in Einzelfällen	34 (50,7%)	3 (30%)	8 (57,1%)	12 (46,2%)	11 (64,7%)	
Nein	19 (28,4%)	4 (40%)	4 (28,6%)	7 (26,9%)	4 (23,5%)	

* Vergleich der Regionen mittels Chi-Quadrat Test

3.2.5 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt ohne vorzeitigen Blasensprung ab 34+0 Schwangerschaftswochen.

Bei drohender Frühgeburt ohne PPROM führt knapp die Hälfte der befragten Zentren (46,3%, n=31) eine gezielte Antibiotikabehandlung nach Infektions- und Erregerdiagnostik auch nach der vollendeten 34. SSW durch (Tabelle 7). Dies betrifft 63,4% der Level-II Zentren (n=7/11) und 42,9% (n=24/56) der Level-I Zentren (p=0,194).

Mehr als ein Drittel der Zentren (37,3%, n=25) spricht sich gegen eine antibiotische und oder antiseptische Therapie in dieser Situation aus. Diese Zentren sind zu 41,1% (n=20/57) Level-I Zentren, und zu 18,2% (n=2/11) Level-II Zentren. Die Hälfte (50,0%, n=4/8) der Zentren mit einer jährlichen Geburtenzahl von >3000 führt unter oben genannter Voraussetzung eine antibiotische oder antiseptische Behandlung durch. Eine unveränderte Behandlungsindikation besteht jedoch für die Mehrheit (62,7%, n=42) der befragten Einrichtungen. Ein signifikanter Zusammenhang ergibt sich im Vergleich der Indikation für eine kalkulierte Antibiotikagabe und der SSW. Während sich vierzehn Zentren für eine eine kalkulierte Antibiotikagabe bei PROM unter 34+0 SSW aussprechen, sehen elf Zentren (16,4%) diese Indikation auch nach 34+0 SSW (p=0,001).

Tabelle 7 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt ohne vorzeitigen Blasensprung ab 34+0 SSW (n=67).

Maßnahmen (Mehrfachnennung möglich)	Gesamt N = 67	Nord- Ost N = 10	Nord- West N = 14	Süd- West N = 26	Süd N = 17	p- Wert*
Kalkulierte Antibiotikabehandlung	11 (6,4%)	1 (10%)	4 (28,6%)	4 (15,4%)	2 (11,8%)	0,629
Gezielte Antibiotikabehandlung nach Infektions- und Erregerdiagnostik	31 (46,3%)	4 (40%)	8 (67,1%)	11 (42,3%)	8 (47,1%)	0,859
Vaginale antiseptische Behandlung	14 (20,9%)	3 (30%)	2 (14,3%)	6 (23,1%)	3 (17,6%)	0,845
Keine antibiotische/antiseptische Behandlung	25 (37,3%)	5 (50%)	4 (28,6%)	10 (38,5%)	6 (35,3%)	0,793

* Vergleich der Regionen mittels exaktem Test nach Fisher

3.3 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt mit frühem vorzeitigem Blasensprung.

94% aller teilnehmenden Zentren führen bei frühem vorzeitigem Blasensprung eine kalkulierte Antibiotikagabe durch. Von der Mehrheit (72,6%, n=45/62) wird eine Monotherapie mit Ampicillin, Tazobactam oder einem Cephalosporin der zweiten Generation bevorzugt. Weniger Bedeutung haben Monotherapien mit Metronidazol (0%), Clindamycin (0%) oder einem Makrolid (1,6%). Rund ein Fünftel (16,1%, n=10/62) der Zentren bevorzugt eine Kombination dieser Antibiotika. Sechs Zentren (9,7%) wählten nicht weiter spezifizierte Antibiotika.

3.3.1 Infektionsdiagnostik

Vorrangige Maßnahmen der Infektionsdiagnostik sind wiederum CRP- und Leukozytenbestimmung (97%) sowie die vaginale Abstrichentnahme mit mikrobiologischem Erregernachweis einschließlich Chlamydien sowie Ureaplasmen/Mycoplasmen (92,5%, Tabelle 8). CRP- und Leukozytenbestimmung werden von allen Zentren im Nord-Osten, Nord-Westen und im Süden angewendet. Alle Zentren im Süd-Westen führen einen vaginalen Abstrich durch.

90% der Zentren mit jährlichen Geburten <1500 und 1500-3000 führen vaginale Abstriche durch. In Zentren mit >3000 Geburten pro Jahr wird ein Abstrich zu 75% veranlasst (p=0,135).

Tabelle 8 Maßnahmen der Infektionsdiagnostik bei frühem vorzeitigem Blasensprung.

Maßnahmen der Infektionsdiagnostik (Mehrfachnennungen möglich)	n=66
Vaginale Abstrichbeurteilung mittels Nugent-Score	n=9; 13,6%
Vaginaler Abstrich und klinische Beurteilung analog zum Amsel-Score	n=19; 28,8%
Vaginaler Abstrich mit mikrobiologischem Erregernachweis einschließlich Chlamydien sowie Ureaplasmen/Mycoplasmen	n=62; 93,9%
Blutentnahme mit CRP- und Leukozytenbestimmung	n=65; 98,5%

Für die Mehrheit der Zentren dient die vaginale Erregerdiagnostik einer Anpassung der Antibiotikabehandlung. Ein Drittel 34,3% (n=23/67) der teilnehmenden Perinatalzentren würde bei Nachweis einer vaginalen Mikrobiota die Antibiotikagabe zeitnah beenden, ohne dass der Zeitraum genauer definiert wurde. Dieses Ziel verfolgen 37,5% (n=21/56) der Level-I Zentren und 18,2% (n=2/11) der Level-II Zentren (p= 0,149).

Die Anwendung des Nugent-Scores wird von 40% (n=4/10) der Zentren aus der Region Nord-Ost angewendet. In den übrigen Regionen wird dieser von 8,8% (n=5/57) der Zentren durchgeführt.

3.3.2 Dauer der Antibiotikagabe.

Erhebliche Uneinigkeit besteht bezüglich der Dauer der Antibiotikagabe (Abbildung 12). Ein signifikanter Unterschied zeigt sich hierbei auch hinsichtlich der regionalen Lage der Zentren. Während in der Region Süd kurze Therapiezeiten präferiert werden, zeigen die Regionen Nord-West und Süd-West eine überdurchschnittlich hohe Bereitschaft auch länger als 14 Tage zu behandeln ($p=0,008$, Tabelle 9). Knapp jeweils ein Drittel (27,3%) sowohl der Level-I Zentren als auch der Level-II Zentren therapiert >14 Tage und/ oder setzt wiederholte Therapiezyklen an.

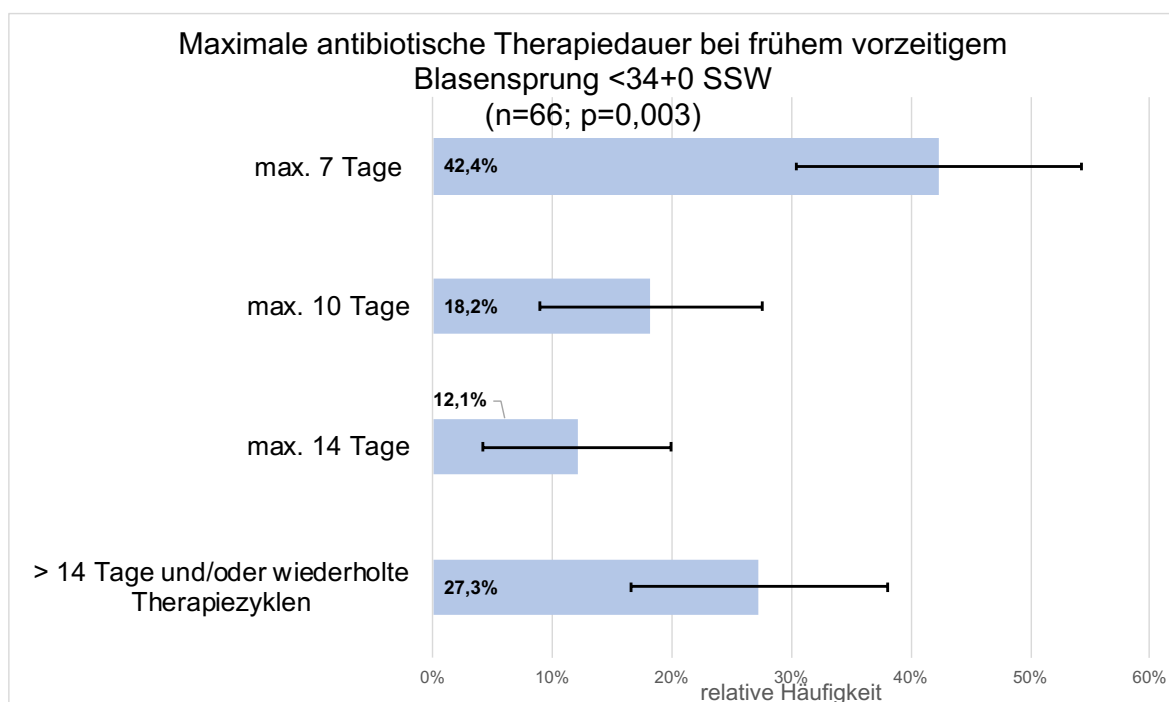


Abbildung 12 Maximale Dauer der Antibiotikagabe bei frühem vorzeitigem Blasensprung < 34+0 SSW. Relative Häufigkeiten mit 95%-Konfidenzintervall ($p=0,003$).

ERGEBNISSE

Tabelle 9 Maximale Dauer der Antibiotikagabe bei frühem vorzeitigem Blasensprung in Abhängigkeit der Region ($p=0,008$).

Therapiedauer	Gesamt N=66	Nord-Ost N = 10	Nord-West N = 14	Süd-West N=25	Süd N = 17	p- Wert*
maximal 7 Tage	28 (42,4%)	2 (20%)	4 (28,6%)	11 (44,0%)	11 (64,7%)	0,008
maximal 10 Tage	12 (18,2%)	6 (60 %)	1 (7,5 %)	4 (16,0 %)	1 (5,9 %)	
maximal 14 Tage	8 (12,1%)	0 (0%)	5 (35,7 %)	1 (4,0 %)	2 (11,8 %)	
>14 Tage und/oder wiederholte Therapiezyklen	18 (27,3%)	2 (20 %)	4 (28,6%)	9 (36,0 %)	3 (17,6 %)	

* Vergleich der Regionen mittels exaktem Test nach Fisher

Die Indikationsstellung für die Fortführung einer Therapiedauer >14 Tage richtet sich vorrangig nach dem Erregernachweis im vaginalen Kontrollabstrich sowie nach dem eingeschätzten Risiko eines Amnioninfektionssyndroms (Tabelle 10).

Weniger relevant ist das Ausmaß der fetalen Unreife sowie das klinische Risiko der Frühgeburt. Ein Drittel der Zentren (31,1%; n=19/61) therapiert prinzipiell nicht länger als 14 Tage. Bei positiven vaginalem Kontrollabstrich würden 50,5% (n=31/61) der teilnehmenden Zentren auch über 14 Tage antibiotisch behandeln. Im Falle einer längeren Therapiedauer >14 Tage würden 94,4% (n=17/18) dieser Zentren das Antibiotikaregime ändern (p=0,001). Im Vergleich der Versorgungsstufe der Perinatalzentren zeigt sich hierbei ein ausgeglichenes Vorgehen.

Während 60,4% der Level-I Zentren (n=32/53) ein Antibiotikawechsel bei Therapiedauer >14 Tage anstrebt gilt gleiches für 62,5% der Level-II Zentren (n=5/8, p=0,517). Für 38,8% der Level-I Zentren (n=19/53) und für 25,0% der Level-II Zentren (n=2/8) entfällt der Antibiotikawechsel, da nicht länger als 14 Tage antibiotisch therapiert wird.

Tabelle 10 Indikationsstellung für die Fortführung einer Antibiotikagabe bei frühem vorzeitigem Blasensprung über 14 Tage in Abhängigkeit der Region.

Indikationsstellung (Mehrfachnennung möglich)	Gesamt N = 61	Nord- Ost N = 10	Nord- West N = 14	Süd- West N = 26	Süd N = 17	p- Wert*
Klinisches Risiko der Frühgeburtlichkeit	14 (23 %)	2 (20 %)	4 (28,6 %)	7 (26,9 %)	1 (5,88 %)	0,308
Klinisches Risiko eines Amnioninfektionssyndroms	28 (45,9%)	5 (50 %)	4 (28,6 %)	13 (50,0%)	6 (35,3 %)	0,771
Fetale Unreife	15 (24,6 %)	1 (10%)	3 (21,4%)	10 (38,5 %)	1 (5,88 %)	0,101
Erregernachweis im vaginalen Kontrollabstrich	31 (50,8 %)	5 (50 %)	4 (28,6 %)	15 (57,7 %)	7 (41,1 %)	0,660
Entfällt, da prinzipiell nicht >14 Tage antibiotisch therapiert wird	19 (31,1 %)	3 (30 %)	5 (35,7 %)	7 (26,9 %)	4 (23,5 %)	0,699

* Chi-Quadrat-Test

3.3.3 Postpartale mikrobiologische Abstrichuntersuchung <34+0 SSW unabhängig vom Vorliegen eines Blasensprungs

Unabhängig vom Vorliegen eines Blasensprungs wird bei Frühgeburt <34 SSW eine postpartale mikrobiologische Abstrichuntersuchung der Eihäute von knapp der Hälfte der befragten Zentren bei klinischem Anhalt für Infektion (44,8%, n=30) und nach Einzelfallentscheidung (46,3%, n=31) durchgeführt. 9,0% der Zentren führt diese Untersuchung immer durch, während 16,4% der Perinatalzentren niemals eine Abstrichuntersuchung ansetzt (Tabelle 11).

10,2% (n=6/59) der Zentren mit jährlichen Geburten ≤3000 führen immer postpartale eine mikrobiologische Abstrichkontrolle durch. Kein Zentrum mit einer jährlichen Geburtenzahl von >3000 (n=0/8) gibt an, diese Untersuchung durchzuführen.

Tabelle 11 Durchführung einer postpartalen mikrobiologischen Abstrichuntersuchung der Eihäute bei Frühgeburtlichkeit <34 SSW unabhängig vom Vorliegen eines Blasensprungs.

Postpartale Abstrichuntersuchung (Mehrfachnennung möglich)	Gesamt N=67	Nord-Ost N=10	Nord-West N=14	Süd-West N=26	Süd N=17	p-Wert*
Immer	6 (9,0%)	1 (10%)	1 (7,14%)	3 (11,5%)	1 (5,9%)	0,979
Bei klinischem Anhalt für Infektion	30 (44,8%)	6 (60 %)	5 (35,7%)	12 (46,2%)	7 (41,2%)	
Bei Frühgeburtlichkeit <30+0 SSW	6 (9,0%)	2 (20%)	0 (0%)	2 (7,7%)	2 (11,8%)	
Bei Vorliegen eines frühen vorzeitigen Blasensprungs	9 (13,4%)	1 (10%)	2 (14,3%)	4 (15,4%)	3 (17,6 %)	
Einzelfallentscheidung	31 (46,3%)	6 (60%)	5 (7,14%)	11 (42,3%)	9 (52,9%)	
Nie	11 (16,4%)	2 (20%)	3 (21,4%)	3 (11,5%)	3 (17,6%)	

* Chi-Quadrat Test

3.4 (Rezidiv-) Prophylaxe und alternative Therapien

63,6% (n=42/66) der teilnehmenden Zentren verordnen im Anschluss an eine antibiotische Behandlung Therapeutika zur Normalisierung der Scheidenflora. Präferiert werden hierbei am häufigsten (90,5%; n=38/42) vaginale Lactobazilluspräparate. Ansäuernde Mittel, wie Ascorbinsäure-haltige Mittel oder Milchsäure Präparate, kommen in 38,1% der Zentren zu Gebrauch. Weniger Bedeutung hat die Anwendung eines oralen Lactobazilluspräparat, welches ausschließlich von 7,7% (n=2/26) der Zentren in der Region Süd-West verordnet wird (p=0,557). 34,5% der Level-I Zentren und 45,5% der Level-II Zentren verordnen keine Therapeutika zur Normalisierung der Scheidenflora (p=0,492). Die Anwendung eines vaginalen Lactobazilluspräparat im Vergleich mit der jährlichen Geburtenzahl der Einrichtungen zeigt ein ausgeglichenes Verhältnis. In 92,3% (n=36/39) der Zentren mit ≤ 3000 Geburten/Jahr und in allen (n=8) Zentren mit Geburten >3000 Geburten/Jahr wird diese Maßnahme durchgeführt.

Im Rahmen der Therapie bei Bakterieller Vaginose beziehungsweise Dysbiose in der Schwangerschaft verordnet mehr als die Hälfte der befragten Zentren 63,6% (n=42/66) Lactobazilluspräparate. Diese Maßnahme erfolgt für die Mehrheit (70,7%) dieser Zentren ergänzend nach Abschluss einer antibiotischen Sanierung. Dabei wird vorrangig in 95,2% (n=40/42) eine vaginale Applikationsform bevorzugt. Es zeigt sich ein regionaler Trend mit hoher Anwendung dieser Maßnahme vorwiegend in der Region Nord-West und Süd (jeweils 60%). Auffallend ist weiter, dass 77,6% (n=45/58) der Zentren mit ≤ 3000 Geburten/Jahr Lactobazilluspräparate anwenden, während dies für 37,5% (n=3/8) der Zentren mit >3000 Geburten/Jahr zutrifft. (p=0,266).

Dem gegenüber verzichten 29,3% aller teilnehmenden Zentren auf eine antibiotische Behandlung und bevorzugen die alleinige Gabe von Lactobazilluspräparaten.

Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Studiendesign

Die vorliegende, durch die Universitätsfrauenklinik Rostock initiierte Umfrage ist der Versorgungsforschung zuzuordnen. Hierunter versteht man ein interdisziplinäres Forschungsgebiet, welches die Versorgung von Patientinnen und Patienten in der Kranken- und Gesundheitsversorgung untersucht (71). Während die Krankenversorgung der Betreuung der Kranken nachgeht, stellt die Gesundheitsversorgung Aspekte der Prävention und Gesundheitsförderung in den Fokus. Der methodische Forschungsansatz der Versorgungsforschung ist die Evaluierung von Versorgungskonzepten und Versorgungsprozessen unter Alltagsbedingungen. Dabei wird insbesondere die Wirksamkeit, sprich die Effizienz von gesundheitsrelevanten Dienstleistungen, analysiert. Untersucht werden unter anderem Individuen, Populationen, Einrichtungen und Institutionen. Ergebnisse der Versorgungsforschung ermöglichen zum einen die Optimierung von Versorgungsprozessen und fördern gleichzeitig den Diskurs sowie die Entscheidungsfindung im gesundheitsökonomischen Bereich.

Die Versorgungsforschung der Vereinigten Staaten von Amerika (health services research) folgt dem „input-throughput-output-outcome“-Modell. Im Bereich der „Input“-Forschung werden Faktoren untersucht, die den Zugang zu Versorgungsstrukturen beeinflussen, wie beispielsweise der Versorgungsbedarf, die Patientencompliance oder die Ausbildung der Ärzte.

Die vorliegende Arbeit fällt unter das Teilgebiet der „Throughput“-Forschung, welche organisatorische, diagnostische und therapeutische Konzepte im alltäglichen Setting untersucht. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf der Anwendung und Umsetzung von Leitlinien in Versorgungsstrukturen sowie auf dem Einfluss der Arzt-Patienten-Beziehung auf die Behandlungsprozesse. Die „Output“-Forschung beschäftigt sich mit unmittelbar erfolgten Versorgungsleistungen, wie der Durchführung von diagnostischen Maßnahmen oder Eingriffen. Die „Outcome“-Forschung hingegen untersucht das Erreichen von Gesundheitszielen, sowohl kurzfristige Ziele, wie beispielsweise die Wundheilung, als auch langfristige Ziele, wie die Lebenserwartung oder Lebensqualität.

4.1.2 Studiendurchführung

Die Teilnahmequote dieser Umfrage entspricht dem Durchschnitt des Studiendesigns von Online durchgeführten Befragungen von Ärzten und Ärztinnen unter Berücksichtigung der Versendung von Erinnerungs-Mails und der Freischaltung der Umfrage für sechs Wochen (72).

Zur Rekrutierung der Daten dieser Studie wurde eine Online-Umfrage als Durchführungsmethode gewählt. Die Vorteile von Online-Umfragen sind unter anderem die rasche Generierung von Daten und das Erreichen von vielen Adressaten unabhängig ihrer geographischen Lokalisation (73). Die Methode der Online-Umfrage ermöglicht das unkomplizierte Beantworten der Fragen zu einer gewünschten Zeit oder an einem gewünschten Ort. Den Teilnehmer:innen wird also eine gewisse Flexibilität gewährt, welche zu einer erhöhten Aufmerksamkeit beim Beantworten der Umfrage führen kann. Die Voreingenommenheit der Befragten (respondent biases) aufgrund von Umwelteinflüssen kann so reduziert werden. Ein weiterer Vorteil der Online-Umfrage ist die anpassbare Fragengestaltung. Die Plattform der Online-Umfrage ermöglicht die Auswahl von unterschiedlichen Fragentypen. Die Plattform bietet weiters die Möglichkeit, dass Folgefragen nur dann angezeigt werden, wenn entsprechende vorausgehende Fragen beantwortet wurden. Diese sogenannte Filterregel gewährt eine sehr klare Struktur der Umfrage und verkürzt womöglich die Zeitdauer der Beantwortung (74). Online-Umfragen räumen den Durchführenden einen gewissen Freiraum in der Gestaltung ein. So kann die Dauer der laufenden Online-Umfrage beliebig lange gewählt werden, bei Nichterreichen des gewünschten Rücklaufes gegebenenfalls verlängert werden. Die Maßnahme der Versendung von Erinnerungen kann die Rücklaufquote positiv beeinflussen. Zu viele Erinnerungen können allerdings von Seiten der Teilnehmer:innen als Belästigung angesehen werden und somit den gewünschten Effekt der Teilnahme senken (72).

Die Online-Umfrage dieser Arbeit war 9 Wochen lang freigeschaltet. Es wurden 2 Erinnerungsmails versendet, jeweils nach 4 und nach 8 Wochen. Es zeigte sich ein Zugewinn der Rücklaufquote. Dieser war nach der zweiten Erinnerungsmails etwas niedriger daher wurde keine weitere Erinnerung ausgesendet.

Das Versenden der TAN verschlüsselten Online-Befragung mit der Software EvaSys gewährte Anonymität. Nicht nur aus Sicht des Datenschutzes ist die Anonymität unumgänglich, zusätzlich verhindert Anonymität die sogenannte soziale Erwünschtheit (social desirability bias). Darunter versteht man, die Beantwortung der Fragen der Teilnehmer:innen unter Rücksicht von sozialen Werten und Normen (73). Der Einladung zur Teilnahme an der

Umfrage wurde eine persönliche Anrede beigefügt. Eine personalisierte Korrespondenz in Online-Umfragen kann nachweislich die Rücklaufquote vergrößern (72).

4.1.3 Fragebogeninstrument

Der Fragebogen umfasste vorwiegend Fragen zum klinischen Vorgehen bei drohender Frühgeburt. Es erfolgte eine hausinterne Validierung hinsichtlich der Fragen. Zusätzlich zum Interesse am klinischen Management fügten wir Fragen zur Charakterisierung der teilnehmenden Einrichtungen ein. Diese Aufschlüsselung nach Level der Versorgungsstufe und geographischer Lage der Zentren ermöglichte eine konkretere Analyse der Daten.

Die zwei großen Themenkomplexe des Fragebogens befassten sich mit dem klinischen Vorgehen bei drohender Frühgeburt zum einen mit intakter Eihaut und zum anderen bei bereits eingesetztem frühem vorzeitigem Blasensprung. Zur besseren Veranschaulichung und um weitere Vergleiche ziehen zu können wurden die zwei Komplexe thematisch ähnlich aufgebaut.

Es wurde darauf geachtet, die Länge des Fragebogens einzugrenzen, um die Teilnahmemotivation aufrecht zu erhalten. Hierfür eignete sich die Anwendung der Filterregel im Programm EvaSys. Diese Funktion ermöglichte das Aus- und Einblenden von Folgefragen unter bestimmten Voraussetzungen. Somit wurden den Teilnehmer:innen nur die Fragen angezeigt, welche zu beantworten waren.

4.1.4 Fragensauswahl

Hinsichtlich der Fragensauswahl zeigten sich im Verlauf der Studiendurchführung folgende Kritikpunkte, welche bei Nachfolgeuntersuchungen beachtet werden können. Die Fragestellungen richteten sich durchgehend an Schwangere vor Vollendung von 37 SSW. In der Beschreibung des Themenkomplexes und folgend in den einzelnen Fragen wurden unterschiedliche Angaben bezüglich der Schwangerschaftswochen angeführt. Zeitlich wurde stets der gleiche Zeitraum beschrieben, allerdings könnten die Angaben mit abweichenden Schwangerschaftswochen bei den teilnehmenden Personen beim Beantworten der Fragen zur Irritation geführt haben.

Während die zeitliche Dauer der Antibiotikagabe bei drohender Frühgeburt mit vorzeitigem Blasensprung abgefragt wurde, fehlt die Frage nach der Dauer der Antibiotikagabe hinsichtlich einer drohenden Frühgeburt mit intakten Eihäuten. Auf die Fragen nach den

angewendeten Antibiotika Wirkstoffen gab es die Möglichkeit aus vorgegebenen Auswahlmöglichkeiten zu wählen. Eine Antwortmöglichkeit hierbei war „Andere Antibiotika“. Die Option einer offenen Antwortmöglichkeit, in Form eines Freitextfeldes hätte aufzeigen können, welche zusätzlichen Wirkstoffklassen in der Behandlung zu Anwendung kommen. Etwas unglücklich war die Formulierung der Antwortmöglichkeit, bestehend aus der Antibiotikakombination aus Penicillin/Cephalosporin mit erweitertem Spektrum wie Aminopenicillin, Tazobactam oder einem Cephalosporin der zweiten Generation. Die gemeinsame Nennung dieser Wirkstoffklassen decken ein großes Wirkspektrum ab. Nicht zuletzt ist Tazobactam ein Reserve-Antibiotikum, welches in der deutschsprachigen Leitlinie nicht als mögliche Therapieoption bei PROM genannt wird (46). Die gemeinsame Nennung dieser Wirkstoffklassen lässt eine gezielte Auswertung der einzelnen verabreichten Antibiotika nicht zu.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Allgemeine Angaben

Die Pflichtfrage nach dem regionalen Standort des jeweiligen Perinatalzentrums ermöglichte die Daten auch nach regionalen Unterschieden zu analysieren. Besonders unter der Berücksichtigung der jeweiligen Region konnten einige inhomogene Antworten detektiert werden. Somit ist diese Pflichtfrage relevant, um eine der Zielsetzungen dieser Arbeit erfüllen zu können, nämlich die Darstellung der bundesweiten Versorgungsrealität bei drohender Frühgeburt. Die zweite Pflichtfrage der Umfrage richtete sich nach der Versorgungsstufe der teilnehmenden Einrichtung. Hinsichtlich der unterschiedlichen Versorgungsstufe - Level-I Zentrum oder Level-II Zentrum - zeigten sich recht homogene Daten in der Auswertung. Daraus kann man den Schluss ziehen, dass das Versorgungsmanagement im Vergleich der unterschiedlichen Versorgungsstufe nicht deutlich variiert.

4.2.2 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt ohne frühen vorzeitigen Blasensprung

Das Infektionsgeschehen als Pathogenese der drohenden Frühgeburt legt die Behandlung mittels Antibiotika nahe. Zum einen erhofft man sich dadurch die Gefahr eines vorzeitigen Blasensprungs zu verhindern, den drohenden frühzeitigen Geburtseintritt somit hinauszuzögern, sowie das maternale Infektionsrisiko zu verringern. Neben den mütterlichen Risiken gilt es auch die kindliche Mortalität sowie Morbidität so gering wie möglich zu halten.

Die Indikation zu einer Antibiotikagabe bei drohender Frühgeburt mit intakten Eihäuten wird kontrovers diskutiert. Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zeigen keine Vorteile durch eine antibiotische Behandlung bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt.

Die Metaanalyse aus dem Jahr 2013 verdeutlichte keinen positiven Einfluss auf das neonatale Outcome bei Gabe von Antibiotika (52). Es konnte nachgewiesen werden, dass eine antibiotische Behandlung im Vergleich zu keiner Antibiotika Gabe die perinatale und infantile Mortalität nicht beeinflusste (RR 1,22; 95%-KI 0,88-1,69; n=7304 aus 10 Studien). Während die prophylaktische Antibiotikagabe das maternale Infektionsrisiko senken konnte, wurden keine Benefits hinsichtlich des neonatalen Outcomes bei einem Geburtseintritt vor 37+0 SSW gefunden. Für die neonatale Mortalität stellt die antibiotische Behandlung ein erhöhtes Risiko dar.

Die Metaanalyse wird von der bereits erwähnten internationalen RCT namens ORACLE-II mit mehr als 6000 eingeschlossenen Frauen dominiert (56). Neben dem medianen Schwangerschaftsalter von 38,1 SSW ist ein weiterer Kritikpunkt das Fehlen eines standardisierten infektionsdiagnostischen Protokolls in der Studiendurchführung. Diagnostische Maßnahmen, wie die Beurteilung eines vaginalen Abstriches oder die Bestimmung von Entzündungsparametern, wurden nicht durchgeführt. Die Entscheidung, ob eine antibiotische Behandlung durchzuführen ist, wurde nach ärztlichem Abwägen entschieden. Argumentiert wurde dieses Vorgehen dadurch, dass es weder eine anerkannte Definition noch eine verlässliche diagnostische Methode der drohenden Frühgeburt gäbe, und dass diese Situation charakteristisch für die alltägliche klinische Praxis sei.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten keine Überlegenheit einer antibiotischen Behandlung im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des neonatalen Outcomes. Vor dem Hintergrund, dass konkrete Behandlungskriterien in der Studie nicht definiert wurden, ist das Ergebnis wenig überraschend. Zusätzlich stehen die Einschlusskriterien der Studie in Kritik. In Folge ist davon auszugehen, dass ein ungeeignetes Patientinnen Kollektiv behandelt wurde (75). Schätzungsweise hätten lediglich maximal 10% der eingeschlossenen Frauen von einer antibiotischen Behandlung profitieren können, da ausschließlich diese 10% Zeichen einer intraamnialen Infektion zeigten (76).

In der ORACLE-II-Studie wurde ohne Erregerdiagnostik eine kalkulierte Antibiotikatherapie durchgeführt. Die deutschsprachige Leitlinie nennt als diagnostische Methoden unter anderem die Anwendung der Amsel-Kriterien oder des Nugent-Scores ohne dabei eine klare Empfehlung zu geben welche Methode bevorzugen ist (46). Die vaginale pH-Bestimmung als alleiniges Verfahren hat keinen Stellenwert in der Diagnostik. Von einer mikrobiologischen Abstrichuntersuchung für die Diagnostik einer bakteriellen Vaginose wird

abgeraten, da der Leitkeim der bakteriellen Vaginose *Gardnerella vaginalis* in geringer Konzentration auch in der Mikrobiota bei asymptomatischen Frauen zu finden ist, was in Folge also zu vermehrten antibiotischen Behandlungen führen kann. Es wird darauf hingewiesen, dass zukünftige neue molekularbiologische und immunologische Testverfahren eine verbesserte Erregerdiagnostik der bakteriellen Vaginose bieten können.

Die Studien, welche Vorteile durch eine Antibiotikagabe nachweisen, sind charakterisiert durch kleine Fallzahlen und heterogene Studiendesigns (77–80). Die Heterogenität der Studiendesigns zeigte sich unter anderem in den abweichenden diagnostischen Maßnahmen des Infektionsnachweises, dem unterschiedlichen Zeitpunkt des Therapiebeginns und der Anwendung der Antibiotikaregimes. Es liegt nahe, dass diese Faktoren Einfluss nehmen auf den Therapieerfolg.

In einer Subgruppenanalyse der Metaanalyse der Cochrane Library konnte eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaftsdauer (mittlere Differenz 10,5 Tage [95%-KI 4,95–10,6], n=293) bei Anwendung eines Antibiotikums mit anaerobem Wirkspektrum im Vergleich zu keiner antibiotischen Behandlung aufgezeigt werden (52).

Zwei aktuelle Kohortenstudien beschrieben eine erfolgreiche Eradikation der intraamnialen Infektion, eine Prolongation der Schwangerschaftsdauer sowie ein verbessertes neonatales Outcome durch eine antibiotische Behandlung bei Frauen mit drohender Frühgeburt (81,82). In diesen Studien wurde die intraamniale Infektion diagnostisch durch den direkten Erregernachweis mittels einer Amniozentese detektiert. Antibiotisch erhielten die Frauen eine Kombinationstherapie aus Breitbandantibiotika. Konkret wurden in der retrospektiven Arbeit von Yoon et al. 62 Schwangere mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakten Eihäuten in der 20.-34. SSW mittels Amniozentese untersucht (81). Bei Vorliegen einer mikrobiellen Invasion und/oder einer intraamnialen Inflammation der Fruchtblase erhielten die Frauen eine Kombinationstherapie aus Ceftriaxon, Clarithromycin und Metronidazol. Es zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Zeitspanne zwischen Amniozentese und Geburtseintritt nach antibiotischer Behandlung im Vergleich zu nicht therapierten Patientinnen (11,4 vs. 3,1 Tage, p=0,04).

Bei 10-15% der Schwangeren mit drohenden Frühgeburtsbestrebungen liegt eine intraamniale Infektion vor. Allerdings zeigen die meisten der betroffenen Patientinnen keine typischen klinischen Symptome. Eine Amniozentese bietet die Möglichkeit einer Diagnostik, jedoch muss hierbei das Risiko der invasiven Untersuchung bedacht werden (76). Eine kürzlich initiierte prospektiv randomisierte multizentrische Studie untersucht unter anderem

die antenatale Kortikosteroidgabe und das Auftreten von Triple I bei Frauen mit nachgewiesener mikrobieller Invasion der intakten Fruchtblase nach Amniozentese (83).

Die Ergebnisse dieser Studie werden eine bessere Beurteilung des Stellenwertes der Amniozentese als diagnostische Maßnahme bei drohender Frühgeburt ermöglichen.

Aktuelle Fallserien und kleine Kohortenstudien berichten über die erfolgreiche Eradikation intraamnioaler Infektionen beziehungsweise des morphologischen Korrelats eines intraamnialen „sludges“ mittels antibiotischer Behandlung (84–87). Unter intraamnialen „sludge“ versteht man die sonographische Darstellung von hyperechogenen Material im Bereich des inneren Muttermundes, welches Folge einer Ansammlung von Vernix, Mekonium, Pus aber auch Blut sein kann. Der „sludge“-Nachweis ist assoziiert mit einem gehäuftem Auftreten spontaner Geburten <35 SSW und einer intraamnialen Infektion (85). Im Zusammenhang mit einer drohenden Frühgeburt unter 33 SSW handelt es sich zumeist um purulentes Material mit vornehmlich mikrobieller Besiedlung durch Ureaplasmen oder Mykoplasmen.

Auch wenn die Ergebnisse dieser zuletzt genannten Studien aufgrund der geringen Fallzahlen und der fehlenden Kontrollgruppe kritisch betrachtet werden müssen, sind die Resultate beachtlich und lassen annehmen, dass eine erfolgreiche antibiotische Behandlung einer intrauterinen Infektion bei dieser Subgruppe möglich zu sein scheint (81,82,84–87).

Entgegen der fehlenden klaren Empfehlung der deutschsprachigen Leitlinie zur antibiotischen Behandlung von Patientinnen mit asymptomatischer bakterieller Vaginose in der Schwangerschaft, zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Befragung eine hohe Bereitschaft deutscher Perinatalzentren antibiotische Maßnahmen bei drohender Frühgeburt mit intakten Eihäuten anzuwenden. Jedes fünfte befragte Perinatalzentrum führt eine kalkulierte Antibiotikagabe auch ohne Erregernachweis durch. Sieben Zentren geben an, generell bei drohender Frühgeburt und unabhängig von klinischen Zeichen einer drohenden Frühgeburt, antibiotisch zu behandeln. Die Mehrheit der Zentren sieht von einer Antibiotikagabe bei drohender Frühgeburt ohne Infektionsnachweis ab, bevorzugt jedoch eine Therapie nach vaginalem Erregernachweis. Diese Maßnahme wird begründet durch den Ansatz der vaginal ascendierenden Infektion als Pathogenese der Frühgeburt (23). Beinahe alle teilnehmenden Zentren sehen einen vaginalen Abstrich mit mikrobiologischem Erregernachweis als adäquate diagnostische Maßnahme.

Im Rahmen der vaginalen Erregerdiagnostik bei drohender Frühgeburt zeigt sich am häufigsten der kulturelle Nachweis von Enterokokken und *Escherichia coli* (75). Zu beachten gilt hierbei jedoch, dass der Nachweis von Keimen des intestinalen Ursprungs, wie

Enterokokken oder *Escherichia coli*, aber auch *Gardnerella vaginalis* nicht notwendig pathologisch ist, solange eine Dominanz der Lactobazillusbakterien vorherrscht (entsprechend einem Nugent-Score < 4) (26,59). Hingegen ist ein kultureller Nachweis der Vaginalflora mit Auftreten von kokkoiden Mikroorganismen und dem Verlust an Lactobazillen (entsprechend einem intermediären Nugent-Score von 4-6 Punkten) mit einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt assoziiert (26,88). Eine bessere Einschätzung des kulturellen Befundes und dessen klinische Relevanz gelingt unter Erweiterung diagnostischer Maßnahmen und der Anwendung des Nugent-Scores und der Amsel-Kriterien. Diese Maßnahmen finden in der Praxis noch zu selten Gebrauch. Selbst bei Anwendung scheint das Ergebnis einen untergeordneten Einfluss auf die weitere Therapie zu nehmen, wie die vorliegenden erhobenen Daten zeigen. Vergleichsweise häufig, fast die Hälfte der Zentren, wird der Nugent-Score in der Region Nord-Ost bestimmt. Diese starke Verbreitung scheint auf ein regionales Versorgungsprogramm zurückzuführen zu sein (89). In Zukunft könnten diagnostische Tests auf molekularbiologischer Basis, wie die Auswertung der Desoxyribonukleinsäure (DNA) auf mikrobielle Risikofaktoren, Anwendung finden. Zurzeit kommt diesen Tests außerhalb von Studien noch kein praxisrelevanter Stellenwert zu (90).

Etwas mehr als die Hälfte der teilnehmenden Perinatalzentren veranlasst eine antibiotische Behandlung bei vaginalem Nachweis von B-Streptokokken (*Streptococcus agalactiae*). B-Streptokokken sind fakultativ pathogene Keime, welche als Bestandteil der physiologischen Darmflora bei bis zu 36% aller Schwangeren aufzufinden sind (91). Im Rahmen eines Triple I lassen sich Bakterien aus dem Gastrointestinaltrakts, wie B-Streptokokken nachweisen, was die Hypothese einer hämatogenen Streuung der Bakterien während der Schwangerschaft nahelegt (22). Eine Assoziation zwischen Auftreten von B-Streptokokken und Frühgeburt wurde wiederholt beschrieben (22,23,91,92). Bei Nachweis von B-Streptokokken wird als neonatale Sepsisprophylaxe eine intrapartale Antibiotikagabe empfohlen (93). Eine Evidenz für die antibiotische Behandlung von B-Streptokokken im Rahmen einer drohenden Frühgeburt liegt nicht vor.

Die deutliche Mehrheit der Zentren wählte als antibiotischen Behandlungsstandard eine Monotherapie mit einem gegen gramnegative Erreger wirksamen Penicillin/Cephalosporin. Kombinationstherapien bestehend aus Aminopenicillin und Metronidazol oder die Dreierkombination aus Ceftriaxon, Clarithromycin und Metronidazol wurden weniger häufig angewendet, obwohl diese Kombinationen positive Erfolge in Studien erbracht hatten (78,81). Auffallend hoch ist die Anwendung von mikrobiologischen Abstrichkontrollen nach Ende einer antibiotischen Behandlung. Eine antibiotische Behandlung von bakterieller Vaginose in der Schwangerschaft ist lediglich in 60-70% der Fälle erfolgreich, auch nach

mehrmaligem Therapieversuch (57,89). Es gibt keine klare Evidenz für die Durchführung von Abstrichkontrollen unter diesen Voraussetzungen.

Uneinheitliche Angaben ergaben sich hinsichtlich des Therapieprozederes bei Nachweis von intrazellulären Erregern wie *Ureaplasma urealyticum* oder *Mycoplasma hominis*. Knapp die Hälfte der Zentren würde diesen Befund immer therapieren, ein Fünftel therapierte ausschließlich bei Vorkommen von einer hohen Erregerlast, während ein weiteres Fünftel keine Indikation für eine antibiotische Behandlung sah. Es bedarf eine gezielte Diagnostik, da intrazelluläre Erreger weder durch die mikroskopische Untersuchung noch durch eine pH-Wert Bestimmung erfasst werden können (94).

Der Nachweis dieser Erreger scheint nicht nur Risikofaktor für die Frühgeburt zu sein, es konnte nachgewiesen werden, dass die Besiedlung von genitalen Mykoplasmen stärkere Inflammationen auslöst als andere Keime (75). Eine Studie aus dem Jahr 2012 stellte bei 126 Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit in über 60% einen Nachweis von *Ureaplasma urealyticum* im Vaginalabstrich fest, jedoch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit bei Frauen mit oder ohne nachfolgend stattgefundenen Frühgeburten (95). Womöglich ist die Höhe der Erregerlast entscheidend für die Ausprägung der Folgen. Das Vorherrschen von *Ureaplasma urealyticum* in hoher Erregerlast ist als Risikofaktor für ein Triple I oder für die Frühgeburt zu werten (96).

Die vorliegende Datenerhebung zeigte eine hohe Bereitschaft zu einer antibiotischen Behandlung bei drohender Frühgeburt ohne frühen vorzeitigen Blasensprung. Mögliche Langzeitfolgen dieser Maßnahme zeigen die 7-jahres Follow-up Daten der ORACLE II Studie (97). Aufgezeigt werden konnte eine geringfügige, aber signifikante Risikoerhöhung für das Auftreten einer Zerebralparese unter Erythromycin (3,3% vs. 1,7%, OR 1,93; 95%-KI 1,21-3,09) und Amoxicillin/Clavulansäure (3,2% vs. 1,9%, OR 1,69; 95%-KI 1,07-2,67). Die number needed to harm (NNH) für Erythromycin betrug 64 und für Amoxicillin/Clavulansäure 79 behandelte Frauen. Auf Befragung der Eltern wurden milde funktionelle Beeinträchtigungen der Kinder nach Behandlung mit Erythromycin im Vergleich zu keiner Erythromycin Gabe beobachtet (23,9% vs. 21,3%, OR 1,20; 95%-KI 1,01-1,43).

Unterschiede in der Anzahl an Todesfällen, der Häufung von Verhaltensauffälligkeiten, eingeschränkter schulischer Leistungen oder anderen Erkrankungen (z.B.: respiratorische Erkrankungen, Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung) in Abhängigkeit der antibiotischen Behandlung wurden nicht gefunden.

Die 11-jahres Langzeitdaten beider ORACLE Studien zeigten keine Abweichungen von schulischer Leistung nach erfolgter antibiotischer Behandlung (98). Lediglich der Bedarf an sonderpädagogischer Förderung war nach Antibiotikagabe höher als der nationale

Durchschnittsgesamtwert. Hierbei soll darauf hingewiesen werden, dass dieser Umstand möglicherweise auf die gegebene Risikokonstellation, welche die Frühgeburt bedingt, zurückzuführen ist.

Neben den möglichen Langzeitfolgen einer antibiotischen Behandlung für Neonaten, sollten die unmittelbaren Folgen für die Mutter beachtet werden. Die PREMEVA Studie, verdeutlichte das Aufkommen von Nebenwirkungen, wie Diarrhoe und abdominale Schmerzen unter einer Therapie mit Clindamycin (58). Antibiotika nehmen Einfluss auf die vaginale Mikrobiota durch Veränderung ihrer Zusammensetzung. Das Antibiotikum Erythromycin etwa verdrängt bei Anwendung die Lactobazillusbakterien (99). Eine prospektive multizentrische Kohortenstudie untersuchte an 78 Frauen, mit PPRM, unter anderem das vaginale maternale Mikrobiota anhand 16S ribosomale Ribonukleinsäure (rRNA) Sequenzierung (100). Zum Zeitpunkt der Hospitalisation wurde bei 65,4% der Frauen in der vaginalen Mikrobiota eine Dominanz von Lactobazillusbakterien nachgewiesen. Vergleichend dazu zeigten Frauen, welche länger als zwei Tage antibiotisch (bestehen aus einem Aminopenicillin und Makrolid) behandelt wurden, einen signifikanten Anstieg der bakteriellen Vielfalt ($p=0.0054$), und somit das Vorhandensein von potenziell pathogenen Keimen. Weiters wurde beobachtet, dass bei Frauen, welche vor antibiotischer Behandlung eine Dominanz von Lactobazillusbakterien aufwiesen in 50% der Fälle ebenfalls vergleichbar ähnliche Mikrobiota mit dominierenden Lactobazillusbakterien nach antibiotischer Behandlung auftraten. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine antibiotische Behandlung bei PPRM zu einem partiellen Verlust der potenziell schützenden Lactobazillusbakterien führen kann. Lactobazillusbakterien sind Teil der physiologischen Mikrobiota und fungieren als protektive Faktoren einer gesunden vaginalen Mikrobiota (25,26).

4.2.3 Maßnahmen bei drohender Frühgeburt mit frühem vorzeitigem Blasensprung

Hinsichtlich des Vorgehens bei drohender Frühgeburt mit frühem vorzeitigem Blasensprung wird mit Ausnahme von vier teilnehmenden Zentren eine kalkulierte Antibiotikagabe durchgeführt. Internationale Leitlinien, eingeschlossen die Leitlinie für den deutschsprachigen Raum, geben eine klare Empfehlung für eine antibiotische Behandlung bei PROM (7,46).

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013, welche 22 Placebo-kontrollierte randomisierte Studien mit 6872 Frauen analysierte, konnte zeigen, dass durch eine antibiotische Behandlung die maternale und neonatale Morbidität gesenkt werden (12). Das relative Risiko für den Geburtseintritt innerhalb von sieben Tagen, das Auftreten von Triple I, Vorkommen neonataler Infektion, auffälliger Hirnsonographie sowie einer Surfactant Gabe konnte durch die

Behandlung mittels Antibiotika gesenkt werden. Die Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von NEC (RR 4,72, 95%-CI 1,57-14,23).

In der deutschsprachigen Leitlinie wird eine Antibiotikakombination aus Aminopenicillin und Makrolid empfohlen (46). Die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure wird aufgrund des erhöhten Risikos für das Vorkommen von NEC nicht empfohlen (12).

Die Kombination aus Ceftriaxon, Clarithromycin und Metronidazol zeigte in einer retrospektiven Kohortenstudie einen Erfolg in der Reduzierung von intraamniarer Infektion und erwies sich als effektiver als die Kombination aus Ampicillin und/oder Cephalosporin (101).

Dem gegenüber bevorzugt die Mehrheit der teilnehmenden Zentren eine Monotherapie mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum mit erweitertem Wirkspektrum.

Eine Netzwerkanalyse aus dem Jahr 2019, welche 20 Studien und 7169 Frauen einschloss, zeigte eine klare Überlegenheit einer antibiotischen Behandlung, unabhängig der Wirkstoffklasse, gegenüber keiner Antibiotika Gabe hinsichtlich des Auftretens von Triple I (102). Während die Kombination aus Clindamycin und Gentamicin die höchste Effektivität aufwies, zeigte sich unter der Kombination Erythromycin, Ampicillin und Amoxicillin der geringste Erfolg. In der Vermeidung von neonataler Sepsis erwies sich Erythromycin am effektivsten. Keines dieser Therapieregime konnte im Vergleich mit der Placebo Gruppe die neonatale und perinatale Mortalität sowie das Auftreten von NEC positiv verändern.

Die ORACLE I Studie untersucht eine antibiotische Behandlung an Frauen mit drohender Frühgeburt und frühem vorzeitigem Blasensprung (103). Langzeitfolgen für Kinder, welche einer pränatalen antibiotischen Behandlung ausgesetzt waren, wurden in der sieben-Jahres follow-up Studie der ORACLE I Daten analysiert (104). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in dem Aufkommen von funktioneller Beeinträchtigung in Abhängigkeit des jeweiligen Antibiotikums. Innerhalb der unterschiedlichen Interventionsgruppen zeigten sich für kein Antibiotikum signifikante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Verhaltensauffälligkeiten, medizinischer Erkrankungen oder Schwächen in schulischer Leistung, in den Fächern wie Lesen, Schreiben und Mathematik.

Es besteht erhebliche Uneinigkeit hinsichtlich der maximalen Therapiedauer bei frühem vorzeitigem Blasensprung. 42,4% der teilnehmenden Zentren bevorzugte eine Therapiedauer von maximal sieben Tagen. Die ORACLE I Studie setzt die Dauer der antibiotischen Behandlung für 10 Tage an (103). Hingegen gibt die deutschsprachige Leitlinie hierzu keine klare Angabe (46). Eine Therapiedauer von sieben Tagen wird angegeben, wobei festgehalten wird, dass die derzeitige Datenlage es nicht zulässt ein konkretes Therapieregime

empfehlen zu können. Demgegenüber therapierte ein knappes Drittel aller teilnehmenden Zentren länger als 14 Tage und würde gegebenenfalls wiederholte Therapiezyklen durchführen. Evidenz für eine Therapiedauer über 14 Tage lässt sich in der derzeitigen Studienlage nicht finden.

4.2.4 (Rezidiv-) Prophylaxe und alternative Therapien

Mehr als die Hälfte der Zentren verordnete im Anschluss an eine antibiotische Behandlung Therapeutika zur Normalisierung der Scheidenflora. Bevorzugt werden vaginale Lactobazilluspräparate oder ansäuernde Mittel, wie Ascorbinsäure. Knapp ein Drittel der Zentren verzichtete auf eine antibiotische Behandlung und bevorzugte die alleinige Gabe eines Lactobazilluspräparates im Rahmen der Behandlung einer bakteriellen Vaginose beziehungsweise Dysbiose in der Schwangerschaft. Diese Maßnahmen lassen sich rechtfertigen, da anzunehmen ist, dass eine antibiotische Behandlung von einer der physiologischen abweichenden Mikrobiota nicht ausreichend effektiv ist. Die antibiotische Behandlung von bakterieller Vaginose in der Schwangerschaft ist nicht immer erfolgreich, die Wahrscheinlichkeit von Rezidiven ist hoch (57,89). Nach erster antibiotischer Behandlung der bakteriellen Vaginose betrug die Rezidivrate 33% von 472 Frauen, nach wiederholter Therapie betrug die Rezidivrate 61% bei 119 Frauen (57).

Eine Erklärung dafür ist womöglich die unzureichend effiziente Eradikation des Biofilmes mittels Antibiotika (105–107). Der Biofilm ist gewissermaßen eine Schutzschicht von Mikroorganismen zum Eigenschutz vor externen Gefahren, wie beispielsweise der Bekämpfung der Mikroorganismen durch Antibiotika. Die Bildung von Biofilm fördert die Entstehung von Antibiotikaresistenzen, welche zunehmend eine therapeutische Herausforderung darstellen (108).

Es besteht ein Interesse alternative oder adjuvante Maßnahmen hinsichtlich der antibiotischen Behandlung von einer vaginalen Dysbiose zu finden. In einer Studie aus dem Jahr 2020 wurde an 228 Frauen mit der Diagnose einer bakteriellen Vaginose und stattgefundenen antibiotischer Behandlung mittels Metronidazol untersucht, inwiefern sich die Rezidivrate von bakterieller Vaginose verändert bei vaginaler Gabe von *Lactobazillus crispatus* über 11 Wochen (109). Es wurde festgestellt, dass die Rezidivrate nach 12 Wochen signifikant geringer war nach Lactobazillus Gabe (30%) im Vergleich zu der Gruppe, welche ausschließlich die antibiotische Behandlung erhielt (45%; RR: 0,66, 95%-KI: 0,44-0,87, $p=0,001$).

Eine prospektiv-randomisierte Studie aus dem Jahr 2016 untersuchte an 29 Frauen mit PROM zwischen 24-34 SSW den Effekt einer 10-tägigen vaginalen Lactobazillus Gabe in Kombination mit einer antibiotischen Behandlung im Vergleich mit einer ausschließlichen Antibiotika Gabe (110). Die Vaginaltabletten beinhaltenen *Lactobacillus rhamnosus* und *L. gasseri*, antibiotisch wurde für zwei Tage drei Gramm Amoxicillin und ein Gramm Metronidazol intravenös und folgend acht weitere Tage in oraler Form verabreicht. Im Vergleich zu den Frauen, welche ausschließlich antibiotisch behandelt wurden, zeigte sich für die adjuvant probiotisch therapierte Gruppe ein signifikant höheres medianes Gestationsalter bei Geburt von 35,49 vs. 32,53 SSW und ebenso signifikant größer ein medianes Geburtsgewicht von 2439,08 vs. 2004,81 Gramm. Zusätzlich wurde festgestellt, dass Neontaten in der Studiengruppe ein geringeres Risiko hatten, intensiv neonatologisch betreut zu werden. Ebenso war der Bedarf und die Dauer einer Sauerstoff Gabe unter Lactobazillus Gebrauch geringer.

Mehr als die Hälfte der Perinatalzentren wendete bei drohender Frühgeburt und intakten Eihäuten in Einzelfällen lokal antiseptische Maßnahmen an, wie z.B. nach Rezidiven nach antibiotischer Behandlung. Im Jahr 2015 wurde in einer Untersuchung an 25 Frauen mit wiederkehrender bakterieller Vaginose eine Behandlung mittels vaginal appliziertem Octenidin Spray über 7 Tage durchgeführt (111). Es zeigte sich eine hohe Rate (87,5%) an Eradikation des Biofilmes am vaginalen Epithel. Ebenso zeigte sich eine hohe Rezidivrate (66,6%) innerhalb von sechs Monaten. Nach dreimaliger Behandlung innerhalb eines Jahres zeigte sich eine Eradikationsrate von 62,5%, wobei 37,5% der Frauen eine komplette Resistenz gegenüber der Octenidin-Behandlung aufwiesen. Die Autoren schlussfolgerten, dass Octenidin-haltige Mittel initial eine effektive Wirkung erzielen, jedoch in Langzeittherapie an Wirkung verlieren, was womöglich an einer Resistenzbildung der Bakterien liegen könnte.

Eine Studie aus dem Jahr 2013 untersuchte die Wirkung von vaginalen Vitamin C Tabletten als prophylaktische Gabe nach erfolgter antibiotischer Behandlung bei bakterieller Vaginose (112). Über einem Zeitraum von sechs Monaten wurde in einem sechs-Tages Zyklus pro Monat 250 mg Ascorbinsäure in Form einer Vaginaltablette verabreicht. Die Rezidivrate von bakterieller Vaginose nach sechs Monaten war in der Gruppe mit Ascorbinsäure signifikant geringer als in der Placebo Gruppe (32,4% vs. 16,2%; $p=0,024$).

Ein Ausblick, um schwer therapierbare vaginale Dysbiose zu behandeln stellt die Vaginale Mikrobiota-Transplantation dar. 2019 konnte gezeigt werden, dass nach Vaginaler Mikrobiota-Transplantation bei Frauen mit symptomatischer, wiederkehrender bakterieller

Vaginose eine Remission in der follow-up Untersuchung nach 5-21 Monaten erreicht wurde (113). Zusätzlich konnte die Dominanz von protektiven Lactobazillusbakterien in der vaginalen Mikrobiota wiederhergestellt werden.

Es gibt Evidenz für alternative oder prophylaktische Maßnahmen hinsichtlich der Behandlung von vaginaler Dysbiose. Die jetzige Datenlage zeigt keine ausreichende Evidenz für die Anwendung von ausschließlich alternativen Maßnahmen ohne die zusätzliche Behandlung mittels Antibiotika.

Alternative Maßnahmen, wie die Gabe von probiotischen Lactobazilluspräparaten oder Gabe von ansäuernden Mitteln, sollten adjuvant zu einer Therapie mittels Antibiotika laufen.

Zusammenfassung

Die Rate an Frühgeburten in Deutschland ist seit Jahren gleichbleibend hoch. Die klinische Versorgung einer drohenden Frühgeburt ist anspruchsvoll und stellt eine Herausforderung im klinischen Alltag dar. Vor dem pathogenetischen Hintergrund von genitalen Infektionen gibt es überzeugende Evidenz für die antibiotische Behandlung bei PPRoM, mit dem Ziel die Schwangerschaftsdauer zu verlängern und die perinatale Morbidität zu senken. Bisher fehlen überzeugende Daten aus randomisiert kontrollierten Studien für die Evidenz der antibiotischen Behandlung bei Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen und intakter Eihaut.

Die deutschsprachige Leitlinie gibt daher die Empfehlung unter dieser Bedingung nicht antibiotisch zu therapieren mit der Zielsetzung, die Schwangerschaftsdauer zu verlängern oder die neonatale Morbidität zu senken.

Ziel der durchgeführten Untersuchung war die Erhebung der Versorgungssituation von drohender Frühgeburt an deutschen Perinatalzentren. Hierfür wurden die Perinatalzentren mittels einer Online-Umfrage befragt. Schwerpunkte der Befragung waren die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sowohl hinsichtlich der drohenden Frühgeburt mit frühem vorzeitigem Blasensprung als auch hinsichtlich drohender Frühgeburt mit intakten Eihäuten. Von besonderem Interesse war die Indikationsstellung für eine antibiotische Behandlung.

Die Rücklaufquote der Befragung betrug 31,6%. Entgegen der Empfehlung der deutschsprachigen Leitlinie, ist die Bereitschaft an deutschen Perinatalzentren antibiotische Maßnahmen bei Frühgeburtsbestrebungen, ohne frühen vorzeitigen Blasensprung zu ergreifen hoch. In jedem fünften Perinatalzentrum (21,2%) wird eine kalkulierte Antibiotikagabe als Therapieoption auch ohne Erregernachweis allein nach klinischen Zeichen einer (möglichen) Infektion bevorzugt. Bei drohender Frühgeburt mit frühem vorzeitigem Blasensprung wird mit Ausnahme von vier Zentren eine antibiotische Behandlung durchgeführt. Uneinheitlich waren hier die Angaben zur Dauer der Therapie, wobei 58% der Zentren länger als sieben Tage behandeln.

Die erhobenen Vorgehensweisen im Rahmen des klinischen Managements von drohender Frühgeburt unterscheiden sich stark innerhalb deutscher Perinatalzentren, was auf Unklarheiten im praktischen Vorgehen schließt. Entgegen der derzeitigen Datenlage, welche keine Evidenz für eine antibiotische Behandlung bei drohender Frühgeburt ohne frühen

vorzeitigen Blasensprung zeigt, wird dennoch antibiotisch behandelt. Für eine Anwendung von hochpotenten Medikamenten, wie Antibiotika, bedarf es einer strengen Indikationsstellung. Es bedarf qualitativ hochwertige klinische Studien um optimale, evidenzbasierte Maßnahmen bei drohender Frühgeburt zu etablieren.

Thesen der Dissertation

1. Die vorliegende repräsentative Umfrage an 67 deutschen Perinatalzentren der Level 1 und 2 zeigt, dass sich das Infektionsmanagement bei drohender Frühgeburt stark unterscheidet und zum Teil erheblich von den Empfehlungen der deutschsprachigen Leitlinie abweicht.
2. 98,5% der an der Umfrage teilnehmenden Zentren besitzen einen hausinternen Standard zur Infektionsdiagnostik und Infektionstherapie bei drohender Frühgeburt.
3. Bei drohender Frühgeburt **ohne** frühen vorzeitigen Blasensprung und ohne Infektionszeichen < 34 Schwangerschaftswochen verzichten 78,8% der deutschen Perinatalzentren auf eine Gabe von Antibiotika.
4. Entgegen der Leitlinienempfehlung würden vierzehn Zentren (21,2%) bei drohender Frühgeburt kalkuliert antibiotisch behandeln. Indikationen sind klinische Parameter wie CrP-Erhöhung, Leukozytose, Fieber > 38°C, fetale Tachykardie >160/min oder der klinische Hinweis auf eine Kolpitis. Die Hälfte dieser Zentren (n=7) befürwortet sogar unabhängig vom Vorliegen klinischer Infektionsparameter eine Antibiotikagabe.
5. Eine weiterführende Infektionsdiagnostik mittels vaginaler Abstrichuntersuchungen und kultureller Anzüchtung bzw. molekularbiologischer Testung auf Chlamydien und Ureaplasmen erfolgt in 94%. Eine Erhebung des Amsel- (26,9%) oder Nugent-scores (14,9%) erfolgt mit regionalen Unterschieden deutlich seltener.
6. Im Anschluss an eine antibiotische Behandlung setzen mehr als die Hälfte der Perinatalzentren (63,6%) Lactobazilluspräparate oder Ascorbinsäure, mit dem Ziel der Normalisierung der vaginalen Mikrobiota, ein.
7. Bei drohender Frühgeburt **mit** frühem vorzeitigem Blasensprung < 37 Schwangerschaftswochen wird in 94% aller teilnehmenden Zentren leitliniengerecht eine antibiotische Behandlung durchgeführt. Die Mehrheit der Zentren bevorzugt eine Monotherapie mit einem Betalaktam-Antibiotikum.
8. Uneinigkeit besteht hinsichtlich der Dauer der Antibiotikagabe, 58% der Zentren würde länger als sieben Tage behandeln.

Literaturverzeichnis

1. Department of Data and Analytics: Division of Data, Analytics and Delivery for Impact. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2019 [Internet]. 2020 [zitiert 14. Mai 2022]. Verfügbar unter: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009_7
2. Berger R, Rath W, Abele H, Garnier Y, Kuon RJ, Maul H. Reducing the Risk of Preterm Birth by Ambulatory Risk Factor Management. Dtsch Ärztebl Int [Internet]. 13. Dezember 2019 [zitiert 14. Mai 2022]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2019.0858>
3. Walani SR. Global burden of preterm birth. Int J Gynecol Obstet. 2020;150(1):31–3.
4. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, u. a. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet Lond Engl. 17. Dezember 2016;388(10063):3027–35.
5. Berger R, Abele H, Garnier Y, Kuon R, Rath W, Maul H. Frühgeburt: Epidemiologie, Prädiktion und Prävention. Gynäkol. 1. Mai 2020;53(5):331–7.
6. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CRJC. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. Lancet Lond Engl. 4. Februar 2012;379(9814):445–52.
7. Medley N, Poljak B, Mammarella S, Alfirovic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2018;125(11):1361–9.
8. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. Science. 15. August 2014;345(6198):760–5.
9. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. Rev Obstet Gynecol. 2008;1(1):11–22.
10. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine Infection and Preterm Delivery. N Engl J Med. 18. Mai 2000;342(20):1500–7.
11. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. Obstet Gynecol Clin North Am. September 2005;32(3):411–28.
12. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev. 2. Dezember 2013;(12):CD001058.

13. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, u. a. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol.* März 2016;127(3):426–36.
14. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* Juli 1998;179(1):194–202.
15. Hofer N, Kothari R, Morris N, Müller W, Resch B. The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol.* Dezember 2013;209(6):542.e1-542.e11.
16. Romero R, Gómez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Cheol Kim J, Mee Kim Y. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15(s2):41–56.
17. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med.* Februar 2012;17(1):12–9.
18. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol.* März 1992;79(3):351–7.
19. Galask RP, Varner MW, Petzold CR, Wilbur SL. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1. April 1984;148(7):915–28.
20. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, u. a. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* November 2001;185(5):1130–6.
21. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, u. a. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PloS One.* 26. August 2008;3(8):e3056.
22. Prince AL, Ma J, Kannan PS, Alvarez M, Gisslen T, Harris RA, u. a. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol.* Mai 2016;214(5):627.e1-627.e16.
23. Romero R, Gomez-Lopez N, Winters AD, Jung E, Shaman M, Bieda J, u. a. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion - a molecular microbiological study. *J Perinat Med.* 26. November 2019;47(9):915–31.
24. Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, Holmes KK. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* Februar 1986;67(2):229–37.
25. Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch Microbiol.* September 2021;203(7):3793–802.

26. Farr A, Kiss H, Hagmann M, Machal S, Holzer I, Kueronya V, u. a. Role of *Lactobacillus* Species in the Intermediate Vaginal Flora in Early Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *PloS One*. 2015;10(12):e0144181.
27. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Sandhofer MJ, Fidesser M, Krondorfer I, u. a. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery. *Sci Rep*. 30. Mai 2014;4:5136.
28. Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2011;118(10):1163–70.
29. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ*. 29. Januar 1994;308(6924):295–8.
30. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, u. a. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med*. 28. Dezember 1995;333(26):1737–42.
31. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Prenatal microbiological risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol*. März 1992;99(3):190–6.
32. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, u. a. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1. September 2015;112(35):11060–5.
33. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. Februar 1991;29(2):297–301.
34. 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*. Juli 2003;189(1):139–47.
35. Bryce E, Gurung S, Tong H, Katz J, Lee AC, Black RE, u. a. Population attributable fractions for risk factors for spontaneous preterm births in 81 low- and middle-income countries: A systematic analysis. *J Glob Health*. 2022;12:04013.
36. Colonna C, Steelman M. Amsel Criteria. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 19. Mai 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542319/>
37. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Februar 2020;245:143–8.
38. Hainer BL, Gibson MV. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 1. April 2011;83(7):807–15.

39. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* Januar 1983;74(1):14–22.
40. Mohammadzadeh F, Dolatian M, Jorjani M, Majd HA. Diagnostic Value of Amsel's Clinical Criteria for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *Glob J Health Sci.* Mai 2015;7(3):8–14.
41. Schleußner E. The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Ärztebl* [Internet]. 29. März 2013 [zitiert 18. Mai 2022]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/136012/Drohende-Fruehgeburt>
42. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet Lond Engl.* 2008;371(9606):75–84.
43. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* November 2020;69:40–9.
44. Arabin B, Hübener M, van Eyck J. Zervixinsuffizienz – diagnostische, präventive und therapeutische Aspekte. *Gynäkol.* 1. August 2001;34(8):715–25.
45. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, u. a. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med.* 29. Februar 1996;334(9):567–72.
46. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Prävention und Therapie der Frühgeburt. AWMF-Registernummer 015-025. Klasse: S2k. Stand: September 2022. Version: 5.0. [Internet]. [zitiert 4. Januar 2023]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-025l_S2k_Praevention-Therapie-Fruehgeburt_2022-09.pdf
47. Koullali B, Oudijk MA, Nijman T a. J, Mol BWJ, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* April 2016;21(2):80–8.
48. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* Oktober 2018;52(4):442–51.
49. Bagnall P, Rizzolo D. Bacterial vaginosis: A practical review. *JAAPA Off J Am Acad Physician Assist.* Dezember 2017;30(12):15–21.
50. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Februar 2020;245:143–8.
51. Sheehy O, Santos F, Ferreira E, Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf.* 2015;10(2):170–9.

52. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 5. Dezember 2013;(12):CD000246.
53. 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*. Oktober 2007;47(5):368–77.
54. Kahwati LC, Clark R, Berkman N, Urrutia R, Patel SV, Zeng J, u. a. Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Adolescents and Women to Prevent Preterm Delivery: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 7. April 2020;323(13):1293–309.
55. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, u. a. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 24. Februar 2000;342(8):534–40.
56. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet Lond Engl*. 31. März 2001;357(9261):989–94.
57. Lee AC, Mullany LC, Quaiyum M, Mitra DK, Labrique A, Christian P, u. a. Effect of population-based antenatal screening and treatment of genitourinary tract infections on birth outcomes in Sylhet, Bangladesh (MIST): a cluster-randomised clinical trial. *Lancet Glob Health*. Januar 2019;7(1):e148–59.
58. Subtil D, Brabant G, Tilloy E, Devos P, Canis F, Fruchart A, u. a. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 17. November 2018;392(10160):2171–9.
59. Mendling W. Diagnostik und Therapie beim Symptom Fluor. *Frauenarzt*. 2018;59:120–8.
60. Mendling W. Vaginales und kolorektales Mikrobiom - aktuelles Wissen und praktische Diagnostik. *Frauenarzt*. 2022;63:250–5.
61. Tomás M, Palmeira-de-Oliveira A, Simões S, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies. *Int J Pharm*. 25. September 2020;587:119659.
62. Borges S, Silva J, Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet*. März 2014;289(3):479–89.
63. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Factories*. 7. November 2020;19(1):203.

64. Russo R, Superti F, Karadja E, De Seta F. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*. April 2019;62(4):328–35.
65. Larsson PG, Brandsborg E, Forsum U, Pendharkar S, Andersen KK, Nasic S, u. a. Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. *BMC Infect Dis*. 19. August 2011;11:223.
66. Zodzika J, Rezeberga D, Donders G, Vedmedovska N, Vasina O, Pundure I, u. a. Impact of vaginal ascorbic acid on abnormal vaginal microflora. *Arch Gynecol Obstet*. November 2013;288(5):1039–44.
67. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Liste der Perinatalzentren in Deutschland. [Internet]. 2019 [zitiert 1. September 2020]. Verfügbar unter: <https://perinatalzentren.org/standortliste/pdf/>
68. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; [zitiert 11. Mai 2022]. Verfügbar unter: <http://www.R-project.org/>
69. Suche-Postleitzahl.org. Kostenlose Postleitzahlenkarte [Internet]. 2019 [zitiert 1. September 2020]. Verfügbar unter: <https://www.suche-postleitzahl.org/plz-karte-erstellen>
70. Rumberger A. AriLamstein.com. 2016 [zitiert 1. September 2020]. Case Study: Mapping German ZIP Codes in R. Verfügbar unter: <https://arilamstein.com/blog/2016/05/16/use-case-study-mapping-german-zip-codes/>
71. Hoffmann W, Kurth BM, Ohmann C, Pfaff H, Schwartz FW, von Troschke J. Arbeitskreis „Versorgungsforschung“ beim wissenschaftlichen Beirat. Definition und Abgrenzung der Versorgungsforschung. 8. September 2004 [zitiert 1. September 2020]; Verfügbar unter: www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Versorgungsforschung/Definition.pdf
72. Cunningham CT, Quan H, Hemmelgarn B, Noseworthy T, Beck CA, Dixon E, u. a. Exploring physician specialist response rates to web-based surveys. *BMC Med Res Methodol*. 9. April 2015;15:32.
73. Gaur PS, Zimba O, Agarwal V, Gupta L. Reporting Survey Based Studies - a Primer for Authors. *J Korean Med Sci*. 23. November 2020;35(45):e398.
74. Ball HL. Conducting Online Surveys. *J Hum Lact*. 1. August 2019;35(3):413–7.
75. Seelbach-Goebel B. Antibiotic Therapy for Premature Rupture of Membranes and Preterm Labor and Effect on Fetal Outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Dezember 2013;73(12):1218–27.
76. Gravett MG. Successful treatment of intraamniotic infection/inflammation: a paradigm shift. *Am J Obstet Gynecol*. August 2019;221(2):83–5.

77. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD, Workowski K, Conde-Agudelo A, Romero R. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* September 2011;205(3):177–90.
78. Svare J, Langhoff-Roos J, Andersen LF, Kryger-Baggesen N, Borch-Christensen H, Heisterberg L, u. a. Ampicillin-metronidazole treatment in idiopathic preterm labour: a randomised controlled multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol.* August 1997;104(8):892–7.
79. Norman K, Pattinson RC, de Souza J, de Jong P, Moller G, Kirsten G. Ampicillin and metronidazole treatment in preterm labour: a multicentre, randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* Mai 1994;101(5):404–8.
80. McGregor JA, French JI, Seo K. Adjunctive clindamycin therapy for preterm labor: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* Oktober 1991;165(4 Pt 1):867–75.
81. Yoon BH, Romero R, Park JY, Oh KJ, Lee J, Conde-Agudelo A, u. a. Antibiotic administration can eradicate intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation in a subset of patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* August 2019;221(2):142.e1-142.e22.
82. Oh KJ, Romero R, Park JY, Lee J, Conde-Agudelo A, Hong JS, u. a. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* August 2019;221(2):140.e1-140.e18.
83. Cobo T, Aldecoa V, Bartha JL, Bugatto F, Paz Carrillo-Badillo M, Comas C, u. a. Assessment of an intervention to optimise antenatal management of women admitted with preterm labour and intact membranes using amniocentesis-based predictive risk models: study protocol for a randomised controlled trial (OPTIM-PTL Study). *BMJ Open.* 28. September 2021;11(9):e054711.
84. Dinglas C, Chavez M, Vintzileos A. Resolution of intra-amniotic sludge after antibiotic administration in a patient with short cervix and recurrent mid-trimester loss. *Am J Obstet Gynecol.* August 2019;221(2):159.
85. Hatanaka AR, Franca MS, Hamamoto TENK, Rolo LC, Mattar R, Moron AF. Antibiotic treatment for patients with amniotic fluid „sludge“ to prevent spontaneous preterm birth: A historically controlled observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* September 2019;98(9):1157–63.
86. Pustotina O. Effects of antibiotic therapy in women with the amniotic fluid „sludge“ at 15-24 weeks of gestation on pregnancy outcomes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off*

- J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. September 2020;33(17):3016–27.
87. Fuchs F, Boucoiran I, Picard A, Dube J, Wavrant S, Bujold E, u. a. Impact of amniotic fluid “sludge” on the risk of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 3. Juli 2015;28(10):1176–80.
88. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, u. a. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. September 2009;116(10):1315–24.
89. Kirschner WJ, J., Freitag, U., Döbler, T., Skonietzki, S. Reduzierte Frühgeburtenrate nach systemischer Vaginaldiagnostik und Therapie. *Frauenarzt*. 2020;61:278–82.
90. Payne MS, Newnham JP, Doherty DA, Furfaro LL, Pendal NL, Loh DE, u. a. A specific bacterial DNA signature in the vagina of Australian women in midpregnancy predicts high risk of spontaneous preterm birth (the Predict1000 study). *Am J Obstet Gynecol*. Februar 2021;224(2):206.e1-206.e23.
91. Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, Dörr PJ, Kanhai HHH. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(9):958–67.
92. Bianchi-Jassir F, Seale AC, Kohli-Lynch M, Lawn JE, Baker CJ, Bartlett L, u. a. Preterm Birth Associated With Group B Streptococcus Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 6. November 2017;65(suppl_2):S133–42.
93. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. Februar 2020;135(2):e51.
94. Donders GGG, Donders F, Bellen G, Depuydt C, Eggermont N, Michiels T, u. a. Screening for abnormal vaginal microflora by self-assessed vaginal pH does not enable detection of sexually transmitted infections in Ugandan women. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Juni 2016;85(2):227–30.
95. Choi SJ, Park SD, Jang IH, Uh Y, Lee A. The prevalence of vaginal microorganisms in pregnant women with preterm labor and preterm birth. *Ann Lab Med*. Mai 2012;32(3):194–200.
96. Abele-Horn M, Scholz M, Wolff C, Kolben M. High-density vaginal Ureaplasma urealyticum colonization as a risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. November 2000;79(11):973–8.
97. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, u. a. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm

- labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet Lond Engl.* 11. Oktober 2008;372(9646):1319–27.
98. Marlow N, Bower H, Jones D, Brocklehurst P, Kenyon S, Pike K, u. a. The ORACLE Children Study: educational outcomes at 11 years of age following antenatal prescription of erythromycin or co-amoxiclav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* März 2017;102(2):F131–5.
99. Bennett PR, Brown RG, MacIntyre DA. Vaginal Microbiome in Preterm Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Dezember 2020;47(4):503–21.
100. dos Anjos Borges LG, Pastuschek J, Heimann Y, Dawczynski K, Schleußner E, Pieper DH, u. a. Vaginal and neonatal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of membranes and consecutive early onset neonatal sepsis. *BMC Med.* 13. März 2023;21:92.
101. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsathong P, Yoon BH. A New Antibiotic Regimen Treats and Prevents Intra-Amniotic Infection/Inflammation in Patients with Preterm PROM. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* September 2016;29(17):2727–37.
102. Chatzakis C, Papatheodorou S, Sarafidis K, Dinas K, Makrydimas G, Sotiriadis A. Effect on perinatal outcome of prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes: network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* Januar 2020;55(1):20–31.
103. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet Lond Engl.* 31. März 2001;357(9261):979–88.
104. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, u. a. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet Lond Engl.* 11. Oktober 2008;372(9646):1310–8.
105. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y, Scholze J, u. a. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol.* Januar 2008;198(1):97.e1-6.
106. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, Schilling J, Mendling W. Response of *Gardnerella vaginalis* biofilm to 5 days of moxifloxacin treatment. *FEMS Immunol Med Microbiol.* Februar 2011;61(1):41–6.

107. Verwijs MC, Agaba SK, Darby AC, van de Wijgert JHHM. Impact of oral metronidazole treatment on the vaginal microbiota and correlates of treatment failure. *Am J Obstet Gynecol*. Februar 2020;222(2):157.e1-157.e13.
108. Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol Publ Braz Soc Microbiol*. Dezember 2021;52(4):1701–18.
109. Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL, Morris S, Newmann S, Reno H, u. a. Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med*. 14. Mai 2020;382(20):1906–15.
110. Daskalakis GJ, Karambelas AK. Vaginal Probiotic Administration in the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Fetal Diagn Ther*. 2017;42(2):92–8.
111. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraelen H. Polymicrobial Gardnerella biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. *Arch Gynecol Obstet*. März 2015;291(3):605–9.
112. Krasnopolsky VN, Prilepskaya VN, Polatti F, Zarochentseva NV, Bayramova GR, Caserini M, u. a. Efficacy of vitamin C vaginal tablets as prophylaxis for recurrent bacterial vaginosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Med Res*. August 2013;5(4):309–15.
113. Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, Dori-Bachash M, Leshem A, Mor U, u. a. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med*. Oktober 2019;25(10):1500–4.

Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

CFU	colony forming unit
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Kardiotokografie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
fFN	fetal fibronectin
FIRS	fetale inflammatory response syndrom
KI	Konfidenzintervall
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NNH	number needed to harm
NPV	negative predictive value
OR	Odds Ratio
PAF	population-attributable fractions
PAMG-1	Placental alpha-microglobulin-1
phIGFBP-1	insulin-like growth factor binding protein
PLZ	Postleitzahl
PPV	positive predictive value
PROM	Premature rupture of membranes
RCT	randomized controled trial
ROM	Rupture of membranes
RR	Relatives Risiko
rRNA	ribosomale Ribonukleinsäure
SOP	standard operating procedure
SSW	Schwangerschaftswochen
TAN	Transaktionsnummer

8.2 Fragebogen

EvaSys		
MUSTER		
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock		
Fragebogen zum Problem der Infektionsdiagnostik und Infektionstherapie bei drohender Frühgeburt		
Bitte so markieren: ☐ ☒ ☐ ☐ Bitte verwenden Sie einen Kugelschreiber oder nicht zu starken Filzstift. Dieser Fragebogen wird maschinell erfasst. Korrektur: ☐ ☒ ☐ ☐ Bitte beachten Sie im Interesse einer optimalen Datenerfassung die links gegebenen Hinweise beim Ausfüllen.		
1. Allgemeine Angaben.		
1.1 Welchem Level ist Ihr Perinatalzentrum zugeordnet?	☐ Level I	☐ Level II
1.2 In welchen Bereich fällt Ihre jährliche Geburtenzahl?	☐ <1500 ☐ >3000	☐ 1500-2499 ☐ 2500-3000
1.3 Wie viele frühe Frühgeburten (<32 SSW) finden jährlich in Ihrem Zentrum statt? In diesem verlinkten Portal können Sie auf die Zahlen Ihrer Einrichtung Einsicht nehmen. https://perinatalzentren.org/		
1.4 Bitte geben Sie die erste Ziffer der Postleitzahl Ihrer Einrichtung an.	☐ 0 ☐ 3 ☐ 6 ☐ 9	☐ 1 ☐ 4 ☐ 7 ☐ 8
2. Maßnahmen bei drohender spontaner Frühgeburt ohne vorzeitigem Blasensprung $\geq$ 22 SSW. Die folgenden Fragen beziehen sich auf klinisch symptomatische Patientinnen mit Symptomen wie beispielsweise vorzeitige Wehen und/oder einer vorzeitigen Zervixverkürzung bei intakter Fruchtblase.		
2.1 Erhalten Frauen mit drohender Frühgeburt ohne vorzeitigem Blasensprung <34+0 SSW in Ihrer Klinik im Rahmen des „Frühgeburtenprogramms“ eine kalkulierte Antibiotikatherapie auch ohne Infektionsnachweis?		
☐ ja ☐ nein		
2.2 Welche klinischen Parameter bedingen die Indikationsstellung?		
☐ klinischer Hinweis auf Kolpitis (Fluor vaginalis, Amingeruch, pH-Wert >4,4)	☐ CRP-Erhöhung, Leukozytose	☐ Fieber >38,0 °C
☐ fetale Tachykardie >160bpm	☐ Zervixverkürzung +/- Trichterbildung im transvaginalen Ultraschall	☐ regelmäßige, subjektiv deutlich wahrnehmbare vorzeitige Wehen auch ohne Zervixveränderung
☐ positiver bedside-Test für drohende FG (z.B. PartoSure, Actim Partus, fFN-Test)	☐ generell bei drohender Frühgeburt unabhängig von einzelnen klinischen Parametern	

MUSTER

EvaSys

Electric Paper

2. Maßnahmen bei drohender spontaner Frühgeburt ohne vorzeitigem Blasensprung $\geq$ 22 SSW. Die folgenden Fragen beziehen sich auf klinisch symptomatische Patientinnen mit Symptomen wie beispielsweise vorzeitige Wehen und/oder einer vorzeitigen Zervixverkürzung bei intakter Fruchtblase.

[Fortsetzung]

- 2.3 Welche Medikamente bevorzugen Sie im Fall einer kalkuliert durchgeführten Antibiotikatherapie?
- | | | |
|--|--|--|
| ☐ Metronidazol mono | ☐ Clindamycin mono | ☐ Penicillin/Cephalosporin mit erweitertem Spektrum (Aminopenicillin oder Tazobactam oder Cephalosporin der 2. Generation) mono |
| ☐ Makrolid mono | ☐ Eine Antibiotikakombination der genannten Präparate | ☐ Andere Antibiotika |
- 2.4 Welche der nachfolgenden Maßnahmen im Rahmen der genitalen Infektionsdiagnostik führen Sie bei einer Patientin mit drohender Frühgeburt bis 34+0 SSW durch?
- | | | |
|---|---|---|
| ☐ vaginale pH-Bestimmung mittels Teststreifen | ☐ vaginale Abstrichbeurteilung mittels Nugent-Score (Gram-Färbung) | ☐ vaginaler Abstrich und klinische Beurteilung mittels Amsel-Score (Nativ-Präparat + klinische Symptome) |
| ☐ vaginaler Abstrich mit mikrobiologischem Erregernachweis (Kultur, PCR) einschließlich Chlamydien sowie Ureaplasmen/Mycoplasmen | ☐ Blutentnahme mit CRP- und Leukozytenbestimmung | ☐ keine dieser Maßnahmen |
- 2.5 Falls **allein** eine vaginale pH-Wert-Kontrolle durchgeführt wird. Erfolgt bei auffälligem Ergebnis ($\text{pH} > 4,4$) eine weiterführende Infektionsdiagnostik?
- | | | |
|-----------------------------|-------------------------------|---|
| ☐ ja | ☐ nein | ☐ entfällt, da diese Konstellation aufgrund der durchgeführten Diagnostik nicht vorkommt |
|-----------------------------|-------------------------------|---|
- 2.6 Welche Befundergebnisse werden in Ihrem Zentrum gezielt antibiotisch therapiert?
- | | | |
|--|---|---|
| ☐ bakterielle Vaginose (Gardnerellenkolpitis) | ☐ Ureaplasmen/Mycoplasmen unabhängig von der Erregerlast | ☐ Ureaplasmen/Mycoplasmen nur bei hoher Erregerlast ($\geq 10^4$ CCU bzw. CFU/ml) |
| ☐ vaginaler B-Streptokokken-Nachweis | ☐ Candida-Nachweis | ☐ Nachweis von Enterokokken und Enterobakterien (z.B. E.coli) |

MUSTER

MUSTER

EvaSys

Electric Paper
www.electricpaper.com

2. Maßnahmen bei drohender spontaner Frühgeburt ohne vorzeitigem Blasensprung $\geq$ 22 SSW. Die folgenden Fragen beziehen sich auf klinisch symptomatische Patientinnen mit Symptomen wie beispielsweise vorzeitige Wehen und/oder einer vorzeitigen Zervixverkürzung bei intakter Fruchtblase.

[Fortsetzung]

- 2.7 Erfolgt in Ihrer Klinik eine Antibiotikatherapie bei mikrobiologischem Nachweis von vaginalen Enterokokken und/oder E.coli auch bei unauffälligem Nugent- oder Amsel-Score bei drohender Frühgeburt?
- ☐ ja, immer ☐ ja, im Einzelfall bei hoher Erregerlast und/oder klinisch besonders hoch eingestuftem Frühgeburtenrisiko ☐ nein
- ☐ entfällt, da diese Konstellation aufgrund der durchgeführten Diagnostik nicht auftritt
- 2.8 Erfolgt nach Abschluss einer antibiotischen Therapie im Rahmen einer drohenden Frühgeburt eine Abstrichkontrolle und ggf. eine erneute Behandlung?
- ☐ ja ☐ nein
- 2.9 Führen Sie in Ihrem Zentrum auch lokal antiseptische Maßnahmen zur Therapie vaginaler Infektionen in der Schwangerschaft bei drohender Frühgeburt durch (z.B. mittels Hexetidin [VagiHex], Octenidin [Octenisept vaginal])?
- ☐ ja, regelmäßig anstelle einer Antibiotikatherapie ☐ ja, in Einzelfällen z.B. bei Rezidiven nach antibiotischer Behandlung oder Antibiotikaresistenz bzw. Kontraindikation für eine antibiotische Therapie ☐ nein
- 2.10 Welche der o.g. Maßnahmen führen Sie in Ihrer Klinik bei drohender Frühgeburt ohne vorzeitigem Blasensprung ab 34+0 SSW durch?
- ☐ kalkulierte Antibiotikatherapie ☐ gezielte Antibiotikatherapie nach Infektions-/Erregerdiagnostik ☐ vaginale antiseptische Behandlung
- ☐ keine antibiotische/antiseptische Therapie

3. Maßnahmen bei drohender Frühgeburt (<37+0 SSW) mit frühem vorzeitigem Blasensprung

- 3.1 Erhalten Frauen mit drohender Frühgeburt mit vorzeitigem Blasensprung <34+0 SSW in Ihrem Zentrum eine kalkulierte Antibiotikatherapie auch ohne Infektionsnachweis?
- ☐ ja ☐ nein

MUSTER

MUSTER

EvaSys

Electric Paper
www.electricpaper.com**3. Maßnahmen bei drohender Frühgeburt (<37+0 SSW) mit frühem vorzeitigem Blasensprung [Fortsetzung]**

- 3.2 Welche Medikamente bevorzugen Sie im Fall einer kalkuliert durchgeführten Antibiotikatherapie?
- ☐ Metronidazol mono ☐ Clindamycin mono ☐ Penicillin/Cephalosporin mit erweitertem Spektrum (Aminopenicillin oder Tazobactam oder Cephalosporin der 2. Generation) mono
- ☐ Makrolid mono ☐ Eine Antibiotikakombination der genannten Präparate ☐ Andere Antibiotika
- 3.3 Welche der nachfolgenden Maßnahmen im Rahmen der Infektionsdiagnostik führen Sie bei einer Patientin mit drohender Frühgeburt und vorzeitigem Blasensprung bis 34+0 SSW durch?
- ☐ vaginale Abstrichbeurteilung mittels Nugent-Score (Gram-Färbung) ☐ vaginaler Abstrich und klinische Beurteilung analog zum Amsel-Score (Nativ-Präparat) ☐ vaginaler Abstrich mit mikrobiologischem Erregernachweis (Kultur, PCR) einschließlich Chlamydien sowie Ureaplasmen/Mycoplasmen
- ☐ Blutentnahme mit CRP- und Leukozytenbestimmung ☐ keine dieser Maßnahmen
- 3.4 Im Fall einer durchgeführten Infektionsdiagnostik dient diese welchen Zielen vorrangig?
- ☐ Anpassung des Antibiotikaregimes entsprechend des Antibiotogramms bzw. des Erregerspektrums (Durchführung einer gezielten Antibiotikatherapie) ☐ zeitnahe Beendigung der Therapie bei Nachweis einer vaginalen Standortflora ☐ entfällt, da kein gezielter Infektionsnachweis erfolgt
- 3.5 Wie lange therapieren Sie antibiotisch bei frühem vorzeitigem Blasensprung und drohender Frühgeburt < 34+0 SSW
- ☐ maximal 7 Tage ☐ maximal 10 Tage ☐ maximal 14 Tage
- ☐ > 14 Tage und/oder wiederholte Therapiezyklen
- 3.6 Im Fall einer längeren Therapiedauer >14 Tage. Wovon machen Sie die Fortführung der Antibiotikatherapie abhängig?
- ☐ klinisches Risiko der Frühgeburtlichkeit (z.B. regelmäßige Wehentätigkeit, MM-Eröffnung) ☐ klinisches Risiko eines Amnioninfektionssyndroms (z.B. übelriechender vaginaler Fluor oder CRP-Anstieg) ☐ fetale Unreife (z.B. drohende Frühgeburt < 28 SSW)
- ☐ Erregernachweis im vaginalen Kontrollabstrich ☐ entfällt, da prinzipiell nicht länger antibiotisch therapiert wird
- 3.7 Im Fall einer Therapiedauer >14 Tage. Führen Sie in diesem Fall einen Wechsel des Antibiotikaregimes durch?
- ☐ ja ☐ nein ☐ entfällt, da prinzipiell nicht länger antibiotisch therapiert wird

4. Allgemeine Angaben zum Infektionsmanagement bei drohender Frühgeburt unabhängig vom Vorliegen eines Blasensprungs

F15968U0P4PL0V0

10.05.2019, Seite 4/5

MUSTER

MUSTER

EvaSys

Electric Paper
www.electricpaper.com

4. Allgemeine Angaben zum Infektionsmanagement bei drohender Frühgeburt unabhängig vom Vorliegen eines Blasensprungs [Fortsetzung]

4.1 Führen Sie bei Frühgeburtlichkeit < 34 SSW ~~postpartal~~ eine mikrobiologische Abstrichuntersuchung an den Eihäuten durch?☐ immer☐ bei klinischem Anhalt für Infektion (z.B. V.a. Amnioninfektionssyndrom)☐ bei früher Frühgeburtlichkeit < 30+0 SSW☐ bei Vorliegen eines frühen vorzeitigen Blasensprungs☐ Einzelfallentscheidung☐ nie

4.2 Gibt es in Ihrem Zentrum eine hausinterne Leitlinie/ einen hausinternen Standard zum Vorgehen bei drohender Frühgeburt?

☐ ja☐ nein

4.3 Wird bei Vorliegen einer hausinternen Leitlinie / eines hausinternen Standards das Problem der Diagnostik und Therapie von Infektionen bei drohender Frühgeburt berücksichtigt?

☐ nein☐ ja, hinsichtlich des Vorgehens bei drohender Frühgeburt ohne Blasensprung☐ ja, hinsichtlich des Vorgehens bei drohender Frühgeburt mit Blasensprung

5. (Rezidiv-) Prophylaxe und alternative Therapien

5.1 Verordnen Sie im Anschluss an eine antibiotische Therapie in der Schwangerschaft Therapeutika zur Normalisierung der Scheidenflora?

☐ ja☐ nein

5.2 Welche Therapeutika verwenden Sie?

☐ orales Lactobazilluspräparat☐ vaginales Lactobazilluspräparat☐ ansäuernde Mittel der Vagina (z.B. Vagi C, Eubiolac)☐ Anderes

5.3 Verwenden Sie in Ihrem Zentrum im Rahmen der Therapie einer bakteriellen Vaginose bzw. Dysbiose in der Schwangerschaft Lactobazilluspräparate?

☐ ja☐ nein

5.4 Wie führen Sie die Therapie durch?

☐ Antibiotische Sanierung und anschließend Erhaltungstherapie mit Lactobazilluspräparat☐ Verzicht auf eine antibiotische Therapie und alleinige Gabe eines Lactobazilluspräparates☐ entfällt, da nicht zutreffend

5.5 Wenn Sie ein Lactobazilluspräparat verwenden: Wie wird es vorzugsweise appliziert?

☐ oral☐ vaginal☐ entfällt, da nicht zutreffend

MUSTER

8.3 Curriculum Vitae

Persönliche Angaben

Name, Vorname: Pech, Theresa

Medizinische Ausbildung:

seit 04/2023:	Basisausbildung am Universitätsklinikum Sankt Pölten (AUT) Rotationen an Abteilungen: Gynäkologie und Geburtshilfe (04-05/23); Kinder- und Jugendheilkunde (06-07+09/23); Haut- und Geschlechtskrankheiten (08/23); Kardiologie (10/23); Chirurgie (11-12/23)
11/2022:	Ablegung der Dritten Ärztlichen Prüfung, Approbation als Ärztin
10/2021	Ablegung der Zweiten Ärztlichen Prüfung
03/2018:	Ablegung der Ersten Ärztlichen Prüfung
10/2015-11/2022:	Immatrikulation für das Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock (Rostock, DE)

Praktisches Jahr:

07-10/2022:	Wahlfach Dermatologie: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (München, DE)
03-06/2022:	Chirurgie: Spitalzentrum Oberwallis (Visp, CH)
01-02/2022:	Innere Medizin: Universitätsklinik Innsbruck I Schwerpunkte: Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Stoffwechsel (Innsbruck, AUT)
11-12/2021:	Innere Medizin: Universitätsklinik Innsbruck V Schwerpunkte: Hämatologie und Internistische Onkologie (Innsbruck, AUT)

8.4 Publikationsliste

Zeitschriftenbeiträge:

Pech T, Gerber B, Stubert J. Infektionsmanagement bei drohender Frühgeburt – eine Umfrage an deutschen Perinatalzentren. Z Geburtshilfe Neonatol. Dezember 2021;225(6):484–92.

Berger R, Stubert J, Kunze M, Maul H. Aus der AGG – Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe und Pränatalmedizin (Sektion Frühgeburt) zur Umfrage „Infektionsmanagement bei drohender Frühgeburt an deutschen Perinatalzentren“. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2022;82(12):1322-1324

Kongressbeiträge:

Vortragspreis: Pech T, Gerber B, Stubert J. Infektionsdiagnostik und Infektionstherapie bei drohender Frühgeburt mit frühem vorzeitigem Blasensprung -Ergebnisse einer Online-Umfrage an deutschen Perinatalzentren, am 63. Deutschen Gynäkologischen Kongress, 07.-10.10.2020, in München

Vortragspreis: Pech T, Gerber B, Stubert J. Infektionsdiagnostik und Infektionstherapie bei drohender Frühgeburt ohne frühen vorzeitigen Blasensprung -Ergebnisse einer Online-Umfrage an deutschen Perinatalzentren, 63. Deutschen Gynäkologischen Kongress, 07.-10.10.2020, in München

Poster: Pech T, Gerber B, Stubert J. Infektionsdiagnostik und Infektionstherapie bei drohender Frühgeburt ohne frühen vorzeitigen Blasensprung -Ergebnisse einer Online-Umfrage an deutschen Perinatalzentren, 19. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pränatal und Geburtsmedizin, 10.-11.12.2020, in Aachen (Online-Teilnahme; DOI: 10.1055/s-0040-1709328)

Poster: Pech T, Gerber B, Stubert J. Infektionsdiagnostik und Infektionstherapie bei drohender Frühgeburt mit frühem vorzeitigem Blasensprung -Ergebnisse einer Online-Umfrage an deutschen Perinatalzentren 19. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pränatal und Geburtsmedizin, 10.-11.12.2020, in Aachen (Online-Teilnahme; DOI: 10.1055/s-0040-1709329)

8.5 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. habil. Johannes Stubert für die Vergabe des Themas und die Ermöglichung dieser Promotion bedanken. Ganz besonders bedanken möchte ich mich für seine fortwährende Betreuung, zahlreichen Hilfestellungen und Anregungen während der Erstellung der Promotionsschrift. Sein starkes Engagement zur Veröffentlichung der Studienergebnisse bestärkten mich und ermöglichten mir wertvolle Erfahrungen zu sammeln. Besonders einprägsam war die Möglichkeit der Vortragspräsentationen im Rahmen der DGGG 2020 in München. Für diese lehrreiche und spannende Erfahrung, sowie für das in mich gesetzte Vertrauen möchte ich ihm herzlich danken.

Ein großer Dank gilt Frau Kerstin Baier aus dem IT- und Medienzentrum der Universität Rostock für die Einschulung des Bearbeitungsprogramm Eva-Sys, für ihr stets offenes Ohr und für viele wegweisende Hilfestellungen.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen des Sekretariats der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock für ihre Unterstützung bei der Erstellung und Aussendung der Anschreiben an die teilnehmenden Zentren bedanken.

Bedanken möchte ich mich bei allen Teilnehmer:innen an der Umfrage für das Ausfüllen der Befragung und für das entgegengebrachte Interesse an der Studie.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Freunden und Familienmitgliedern bedanken, welche mich bei dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben und mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen lieben Eltern bedanken, welche mir auf meinem gesamten Lebensweg stets Liebe, immerwährendes Vertrauen, Rückhalt und unermüdliche Unterstützung entgegengebracht haben.

8.6 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Rostock

Dezember 2023
