

# Reduzierte Frühgeburtenrate nach systematischer Vaginaldiagnostik und Therapie

Ergebnisse des Programms „Baby on time“

W. Kirschner<sup>1</sup>, J. Jückstock<sup>2</sup>, U. Freitag<sup>3</sup>, T. Döbler<sup>3</sup>, S. Skonietzki<sup>3</sup>

**Die bakterielle Vaginose ist ein erheblicher Risikofaktor für Frühgeburten. Seit Jahren wird die Frage, ob ein Routine-Screening auf bakterielle Vaginose in der Schwangerenvorsorge durchgeführt werden sollte, national und international kontrovers diskutiert. Viele Fachgesellschaften sprechen sich mit der Begründung einer unklaren Evidenz aus Metaanalysen dagegen aus. Im Rahmen eines Vertrags zur Integrierten Versorgung wird in Kooperation des BVF mit der AOK Nordost das Programm Baby on time durchgeführt, das unter anderem ein Screening auf Vaginalinfektionen beinhaltet. Es zeigte sich eine hohe Prävalenz der bakteriellen Vaginose gerade bei jüngeren Schwangeren. Die antibiotische oder antiseptische Therapie ist hoch wirksam. Teilnehmerinnen im Baby-on-time-Programm hatten ein 35 % niedrigeres Risiko für eine Frühgeburt als Teilnehmerinnen im BabyCare-Basisprogramm (Odds Ratio 0,65; 95%-KI 0,44–0,97). Im Untersuchungskollektiv konnten so 40 Frühgeburten verhindert werden.**

Obwohl die Frühgeburtenraten in den letzten Jahren in verschiedenen Ländern nicht mehr ansteigen, sondern sinken (USA) oder stagnieren (Deutschland) (1), stellen Frühgeburten nach wie vor die größte Herausforderung in der Geburtshilfe dar. Eine Entbindung vor der 37. SSW ist immer noch für etwa 75 % der neonatalen Mortalität und für bis zu 50 % der neurologischen Spätfolgen bei Kindern verantwortlich (2).

Die Frühgeburt ist ein multifaktorielles Geschehen, bei dem bestimmte demografische, genetische, ethnische,

soziale und medizinische Faktoren wie auch spezifische Risikofaktoren der Lebensbedingungen und Verhaltensweisen (Ernährung, Gewicht, Stress, Rauchen usw.) von ursächlicher Bedeutung sind. Man geht davon aus, dass etwa 40 % der spontanen Frühgeburten mit einer Infektion assoziiert sind (3). Dabei ist die bakterielle Vaginose ein bedeutender Risikofaktor.

Eine umfangreiche Metaanalyse von Beobachtungsstudien zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt bei bakterieller Vaginose signifikant um mehr als das Zweifache, bei einer Diagnose bis zur 20. Schwangerschaftswoche sogar um das Vierfache erhöht ist (4). Allerdings konnten diese Zusammenhänge in Interventionsstudien nicht durchgängig bestätigt werden (5). Im Jahr 2004 konnten österreichische Kollegen im Rahmen einer prospektiv randomi-

sierten Fall-Kontroll-Studie jedoch eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate um 43 % von 5,3 % auf 3,0 % durch die Diagnostik und antibiotische Therapie von Vaginalinfektionen zeigen (6).

Eine Arbeitsgruppe mit Vertretern des BVF, der DGGG und der AOK Nordost hat im Jahr 2013 verschiedene Handlungsbereiche identifiziert, mit denen im Rahmen der Schwangerenvorsorge eine Verringerung der Frühgeburten erzielt werden sollte. Empfohlen wurde, die bestehende Gesundheits- und Ernährungsberatung des bereits in Zusammenarbeit mit Krankenkassen etablierten BabyCare-Programms mit gezielten zusätzlichen frauenärztlichen Präventionsmaßnahmen zu verknüpfen. Als erstes Handlungsfeld wurde dabei die bakterielle Vaginose ausgewählt. Zwischen der AOK Nordost und den Landesverbänden des BVF in Berlin, Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern konnte ein entsprechendes Interventionsprogramm im Rahmen der Integrierten Versorgung nach §§ 140a ff. SGB V vereinbart werden, das ab September 2014 umgesetzt wurde und weiterhin besteht (7).

## Methoden der Intervention

Das Programm *Baby on time* sieht zwei „Interventionsarme“ vor, die bakterielle Vaginose und den Gestationsdiabetes.

Bei der Teilnahme einer Versicherten der AOK Nordost am Programm wird zunächst durch den betreuenden Frauenarzt ein einseitiger Screening-Fragebogen ausgefüllt, mit dem neben

<sup>1</sup> FBE Forschung Beratung Evaluation Berlin, c/o Charité

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU München

<sup>3</sup> Berufsverband der Frauenärzte (BVF)

demografischen Daten 23 gesicherte Risikofaktoren für eine Frühgeburt ermittelt werden, darunter die anamnestischen Risikofaktoren für mögliche infektionsbedingte Frühgeburten (Scheideninfektionen in den letzten 12 Monaten, akute Vaginalsymptomatik, Fehl- oder Frühgeburten in der Anamnese) sowie Risikofaktoren für Gestationsdiabetes (Alter  $\geq 45$  Jahre, BMI  $\geq 30$ , Diabetes in der Familie, frühere Fehlgeburten, früherer Gestationsdiabetes, Geburt eines Kindes  $> 4.500$  g, Geburt eines Kindes mit Fehlbildungen). Mit den Informationen wird zunächst das Vorgehen des Frauenarztes/der Frauenärztin bei der Intervention „vorgegeben“.

Auf Empfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft wird bei Vorliegen der genannten Risikofaktoren für Gestationsdiabetes bei der Schwangeren der Nüchternblutzucker bestimmt und bei einem pathologischen Ergebnis an die diabetologischen Fachkollegen überwiesen.

Teilnehmerinnen ohne Risikofaktoren für infektionsbedingte Frühgeburten erhalten einen vaginalen Abstrich zwischen der 16. und 20. Schwangerschaftswoche. Frauen mit anamnestischem Risiko infektionsbedingter Frühgeburten erhalten den Abstrich sofort nach dem Ausfüllen des Screening-Fragebogens möglichst gleich bei Feststellung der Schwangerschaft. Die Diagnose erfolgt auf der Grundlage eines gramgefärbten Präparats. Dieses wird nach den Nugent-Kriterien (8) auf eine bakterielle Vaginose untersucht (s. Kasten).

Bei unauffälligem Befund wird die normale Schwangerschaftsbetreuung weitergeführt. Ist der Befund auffällig, erfolgt in Absprache mit der Schwangeren, selbst wenn sie asymptomatisch ist, eine in der Regel antibiotische Therapie (empfohlen wurde eine Therapie mit Clindamycin vaginal oder oral oder ab der 17. Woche auch Metronidazol, ggf. konnten auch Antiseptika eingesetzt werden), wobei weitere Kontrollabstriche bei den

nachfolgenden Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden. Auch Schwangere mit anamnestischem Risiko für vaginalen Infektionen sollen – unabhängig vom Ergebnis des ersten Abstrichs – einen zweiten vaginalen Abstrich in der 26. bis 30. SSW erhalten.

Alle Teilnehmerinnen erhalten zusätzlich die Materialien des Basisprogramms zur Verringerung von Frühgeburten *BabyCare* (<https://www.baby-care.de/index.html>) und werden über weitere Präventions- und Beratungsangebote der AOK Nordost informiert.

### Methoden der Evaluation

Die Evaluation erfolgt auf der Basis der ärztlichen Dokumentationen (Screening-Fragebogen sowie Dokumentationsbogen). Auf dem Dokumentationsbogen werden die Ergebnisse der Diagnostik, die veranlassten Maßnahmen (Therapien, Überweisungen an Diabetologen) sowie schließlich die finalen Geburtsergebnisse (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen) erfasst. Der Screening-Fragebogen und der Dokumentationsbogen der Teilnehmerinnen werden über einen Code personenbezogen verknüpft.

Die Evaluation erfolgt in einem Fall-Kontroll-Ansatz, bei dem die Fälle aus dem Programm *Baby on time* ab

dem Jahr 2014 und die Kontrollen aus Versicherten der AOK der drei Bundesländer aus dem ursprünglichen *BabyCare*-Basisprogramm ohne *Baby on time* vor dem Jahr 2014 bestehen. Die Geburtsergebnisse sind auch hier frauenärztliche Dokumentationen.

Die Evaluation basiert auf der Hypothese, dass die Frühgeburtenrate im Programm *Baby on time* infolge der zusätzlichen Intervention geringer ist als im *BabyCare*-Basisprogramm. Dieses bietet – neben einem Handbuch mit ausführlichen Informationen zu Schwangerschaftsverlaufsrisiken – beim Ausfüllen eines Fragebogens eine schriftliche individuelle Gesundheits- und Ernährungsberatung. In Anlehnung an die Ergebnisse der Studie von Kiss et al. (6) wurde angenommen, dass durch die zusätzlichen Interventionen im Rahmen von *Baby on time* eine Verringerung der Frühgeburtenrate von bis zu 25 % erreichbar sein sollte.

Die Evaluation der Intervention sollte statistisch begründet (9) auf der Grundlage von etwa 2.000 eingeschlossenen Probandinnen mit Einlingsschwangerschaften durchgeführt werden. Die *Baby-on-time*- und *BabyCare*-Daten wurden auf der Grundlage von *Excel*-Tabellenbänden unter Verwendung des T-Tests für Anteilswerte verglichen und die p-Werte berechnet.

### Der Nugent-Score

Die bakterielle Vaginose wird anhand eines gramgefärbten vaginalen Abstrichs in einem zertifizierten Labor diagnostiziert. Dies beinhaltet u. a. die mikroskopische Auswertung des Abstrichs nach dem Nugent-Score und eine mykologisch-mikroskopische Befundung, wobei folgende Erreger beurteilt werden:

- grampositive Stäbchen (Laktobazillen): vermindert
- gramnegative Stäbchen (z. B. *Gardnerella*, *Prevotella*): erhöht
- gramlabile gebogene Stäbchen (*Mobiluncus*): erhöht

Aus den Einzelergebnissen zur Erregerzahl wird eine Punktschätzung gebildet. Die Score-Werte liegen in einer Skala zwischen 0 und 10 Punkten, wobei ab 7 Punkten vom Vorliegen einer bakteriellen Vaginose ausgegangen wird:

- 0–3 Punkte: negativ
- 4–6 Punkte: intermediär
- 7–10 Punkte: positiv

Wegen der großen Zahl der durchgeführten Signifikanztests wurde mithilfe der Holm-Bonferroni-Methode für multiples Testen korrigiert. Für die verbleibenden signifikant unterschiedlichen Variablen (BMI, Schilddrüsen-Erkrankungen) erfolgte eine stratifizierte Adjustierung und multiple Regressionsanalyse.

## Ergebnisse

### ■ Fallzahlen und Teilnehmerstruktur

Insgesamt lagen für die Evaluation 3.787 Screening-Fragebögen und 2.550 Dokumentationsbögen vor. Aufgrund verschiedener Ausfälle reduzierte sich die Fallzahl personenidentischer und auswertbarer Dokumente auf 2.025 Teilnehmerinnen, womit die Analyse auf 79 % der Dokumentation basiert.

70,0 % der Schwangeren (1.418) waren deutscher Nationalität, ein unerwartet hoher Anteil von 29,2 % (592) war anderer Nationalität, bei 15 Fällen (0,7 %) gab es zur Nationalität keine Angabe.

### ■ Häufigkeit der bakteriellen Vaginose

Die Basisdiagnostik auf bakterielle Vaginose wurde bei insgesamt 96 % der Probandinnen in ganz großer Mehrzahl (86 %) bis einschließlich zur 20. SSW durchgeführt. Die Häufigkeit der bakteriellen Vaginose (Nugent-Score  $\geq 7$ ) betrug insgesamt 10,2 % und war unter deutschen Teilnehmerinnen mit 12,6 % hochsignifikant höher als unter nichtdeutschen Teilnehmerinnen mit 5,1 %. Die höchste Prävalenz ergab sich mit 16,0 % in der Altersgruppe der unter 25-jährigen deutschen Teilnehmerinnen.

### ■ Wirksamkeit der Therapien

Die Wirksamkeit der Therapien wurde auf der Basis einer Kohortenuntersuchung für eine Subgruppe von Probandinnen analysiert, die zu den empfohlenen Zeitpunkten an zwei Vaginalscreenings in der SSW 15/16 bzw. SSW 28/29 teilgenommen hat-

ten (n=414). Es wurden zwei Gruppen betrachtet: Die erste Gruppe bestand aus Teilnehmerinnen, die im ersten Vaginalscreening einen unklaren bzw. positiven Befund aufgewiesen hatten (98), die zweite Gruppe hatte im ersten Screening einen negativen Nugent-Befund gehabt (316) (Tab. 1).

Nach Vorgaben der US Food and Drug Administration (FDA) sollte in klinischen Studien die Heilungsrate als Erreichen eines Nugent-Scores von  $<4$  definiert sein (10). Dies war im *Baby-on-time*-Programm in der initial positiven Gruppe bei 63 % der Probandinnen der Fall. Die erzielte Cure Rate entspricht den Ergebnissen anderer Studien. So berichten Faro und Skokos von einer Cure Rate (Nugent-Score  $<4$ ) von 56 % bzw. 57 % (11).

75 % der Therapien erfolgten mit Antibiotika, mehrheitlich wurde – wie empfohlen – Clindamycin oder Metronidazol eingesetzt. Bei 10 % wurde mit Dequaliniumchlorid oder anderen Antiseptika behandelt, bei 6 % kamen auch Antimykotika zum Einsatz. Milchsäurepräparate (12 %) wurden in der Regel nur ergänzend eingesetzt.

### ■ Häufigkeit der Frühgeburten

Unter den 2.025 regulär ausgewertbaren Teilnehmerinnen wurden 115 Frühgeburten  $<37$ . SSW (5,7 %) dokumentiert. Unter den deutschen Teilnehmerinnen waren es 6,2 %, unter den Teilnehmerinnen anderer Nationalität 4,2 %. Damit wiesen im Programm *Baby on time* Teilnehmerinnen anderer Nationalität – im Vergleich ohne Adjustierung – ein tendenziell geringeres Frühgeburtsrisiko ( $p=0,055$ ) auf als deutsche Versicherte der AOK Nordost. Auch andere vergleichende Untersuchungen legen bei Berücksichtigung der Herkunftsregion nahe, dass deutsche Schwangere ein höheres Frühgeburtsrisiko aufweisen als Schwangere bestimmter anderer Nationalitäten (12, 13).

### ■ Evaluation der Frühgeburtenrate im Fall-Kontroll-Vergleich

Diese Auswertung kann im Folgenden lediglich für die deutschen Teilnehmerinnen erfolgen, da am *BabyCare*-Basisprogramm zu wenige Frauen anderer Nationalität teilgenommen haben. Im Programm *Baby on time* ergab sich eine Frühgeburtenrate von 6,2 %

## Wirksamkeit der Therapie

SSW 15/16	1. Screening		1. Screening	
	Positive Fälle		Negative Fälle	
Nugent-Score				
0 bis 3 Punkte (normal)	0	0,0%	316	100%
4 bis 6 Punkte (intermediär)	27	27,6%	0	0%
7 bis 10 Punkte (BV)	71	72,4%	0	0%
KA	0	0,0%	0	0%
<b>Summe</b>	<b>98</b>	<b>100,0%</b>	<b>316</b>	<b>100%</b>
SSW 28/29	2. Screening		2. Screening	
0 bis 3 Punkte (normal)	62	63,3%	277	87,7%
4 bis 6 Punkte (intermediär)	18	18,4%	26	8,2%
7 bis 10 Punkte (BV)	18	18,4%	12	3,8%
KA	0	0,0%	1	0,3%
<b>Summe</b>	<b>98</b>	<b>100,0%</b>	<b>316</b>	<b>100,0%</b>

BV = bakterielle Vaginose; KA = keine Angabe

Tab. 1

## Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen *Baby on time* und *BabyCare*

	Frühgeburtsrisiko der Variablen			BOT	BC	p-Werte		Signifikanz
	Odds-Ratio	95% Konfidenzint.		%	%	unadjust.	adjust.	G
	A	B		n = 1.407 C	n = 456 D	E	F	
1 BMI $\geq$ 25 (Übergewicht und Adipositas)	1,19	1,04	1,35	48,3 %	25,0 %	< 0,001	< 0,001	ja
2 Schilddrüsenerkrankung letzte 12 Monate ja	1,34	1,15	1,57	10,1 %	5,5 %	0,001	0,008	ja
3 Essstörung/ Bulimie (Magersucht) letzte 12 Monate ja	1,61	1,09	2,40	0,6 %	2,4 %	0,01	0,18	nein
4 Alter $\geq$ 30 Jahre	1,16	1,03	1,31	33,3 %	39,7 %	0,01	0,18	nein
5 Gesundheitszustand nicht sehr gut/ gut	1,17	1,02	1,35	30,5 %	25,2 %	0,03	0,29	nein
6 Andere Suchterkrankung letzte 12 Monate ja	2,04	1,25	3,31	2,5 %	1,1 %	0,03	0,29	nein

BOT=*Baby on time*; BC=*BabyCare*

Tab. 2

(87/1.407), im *BabyCare*-Basisprogramm betrug diese 9,0 % (41/456).

Die geringere Frühgeburtenrate in *Baby on time* könnte neben einer erfolgreichen Intervention auch auf eine geringere Häufigkeit anderer konkurrierender und nicht infektionsbedingter Risikofaktoren für Frühgeburten zurückzuführen sein. Um dies zu überprüfen, wurden 23 Parameter und Daten des Screening-Fragebogens mit den entsprechenden Fragen und Daten des *BabyCare*-Fragebogens verglichen.

Von den 23 Parametern standen 7 in keinem signifikanten Zusammenhang mit Frühgeburten. 10 wiesen z. T. starke Zusammenhänge mit der Frühgeburtenrate auf, unterschieden sich jedoch nicht signifikant zwischen *Baby-on-time*- und *BabyCare*-Teilnehmerinnen. 6 Parameter unterschieden sich zwischen den Gruppen signifikant (Tab. 2, Spalte E). Die Daten wurden nach der Holm-Bonferroni-Methode adjustiert (Spalte F) (14). Danach verblieben 2 Parameter, die sich zwischen den Gruppen hochsignifikant unterschieden, nämlich Übergewicht (BMI  $\geq$ 25) und Schild-

drüsenerkrankungen. Diese waren bei den *Baby-on-time*-Teilnehmerinnen signifikant häufiger und wiesen erhöhte Frühgeburtsrisiken auf (Spalte A).

Anschließend wurde eine stratifizierte Adjustierung durchgeführt, mit der die Gruppenverteilungen der Variablen Übergewicht und Schilddrüsenerkrankung der *Baby-on-time*-Teilnehmerinnen auf die der *BabyCare*-Teilnehmerinnen in vier Klassen gewichtet wurden und die dann zu erwartende Frühgeburtenrate bei *Baby on time* bestimmt. Damit liegt im Programm *Baby on time* mit 6,1 % gegenüber dem *BabyCare*-Programm mit 9,0 % eine signifikante Verringerung der Frühgeburtenrate mit einer Odds-Ratio von 0,65 (95 % Konfidenzintervall: 0,44–0,97) vor. Die Ergebnisse wurden durch die multiple Regression bestätigt.

### Diskussion

Die Daten bestätigen, dass in nicht randomisierten Studien mit Teilnehmerselektionseffekten gerechnet werden muss, die im vorliegenden Fall durchaus erheblich sind (mehr Übergewicht, Schilddrüsenerkrankungen in der Teilnehmergruppe). Insgesamt

war unter Teilnehmerinnen am Programm *Baby on time* das Risiko für eine Frühgeburt deutlich erhöht. Dennoch war die Frühgeburtenrate bedingt durch die Interventionen signifikant geringer.

Die ermittelte Prävalenz der bakteriellen Vaginose betrug 10 % und entsprach den Ergebnissen anderer Studien in Nichtrisikogruppen (15). Die Therapie diagnostizierter vaginaler Infektionen erfolgte zu 85 % durch eine antibiotische oder antiinfektive Therapie. Dadurch ließ sich in etwa 60 % eine Sanierung erreichen.

Relevante Nebenwirkungen der Therapien wurden nicht dokumentiert. In einer aktuellen Studie wird über ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten bei einer Therapie mit unterschiedlichen Antibiotika-Gruppen in der Frühschwangerschaft berichtet (16). Bei den 111 in unserer Analyse aufgetretenen Fehlgeburten lag jedoch in keinem Fall eine Antibiotika-Therapie vor.

Seit Jahren wird die Frage, ob ein Routine-Screening auf bakterielle Vaginose in der Schwangerenvorsorge durchgeführt werden sollte, kon-



rovers diskutiert. Viele Fachgesellschaften sprechen sich dagegen aus. Ein Routine-Screening wird auch in der aktuellen Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ derzeit nicht empfohlen (17).

Diese Auffassung wird mit der unklaren Evidenz aus vorliegenden Metaanalysen begründet, wobei Lamont unlängst auf die methodischen Probleme der dazu vorliegenden Studien und v. a. Metaanalysen eindringlich hingewiesen hat (18).

Unser im Rahmen der Versorgungsforschung durchgeführtes Vorhaben bestätigt die Ergebnisse der randomisierten Fall-Kontroll-Studie (RCT) von Kiss et al. (6). Weitere Interventionsprojekte zur bakteriellen Vaginose werden derzeit in Deutschland im Rahmen der Integrierten Versorgung durchgeführt und vergleichbar evaluiert. Diese Evaluationen werden zeigen, ob sich die von uns gefundenen Ergebnisse bestätigen lassen.

Die im Versorgungsvertrag vorgesehene Diagnostik des GDM bei Risikopatientinnen mithilfe des Gelegenheitsblutzuckers (mit 50 g Glucose) erwies sich als nicht effizient. Nur 1,6 % der damit untersuchten Teilnehmerinnen wiesen Werte unter 200 mg/dl (11,1 mmol/l) auf. Entsprechend wurde in der Weiterführung des Programms *Baby on time* der Gelegenheitsblutzucker durch den 75-g-OGGT ersetzt.

Diese Beobachtungsanalyse zeigt für eine Subgruppe von regulär auswertbaren Frauen mit deutscher Nationalität im historischen Vergleich zum Programm *BabyCare* unter Standardisierung für zwei nachgewiesene Störgrößen eine verringerte Frühgeburtenrate. Da keine Randomisierung erfolgte, können weitere ggf. bekannte oder unbekannte Störgrößen das Vergleichsergebnis verzerren.

Wer die RCT als Goldstandard der Evidence-Based Medicine begreift, wird dieses praktische Vorhaben im Rah-

men der Versorgungsforschung als nicht wirklich überzeugend bewerten. Wie auch die aktuelle Leitlinienentwicklung zur Prävention der Frühgeburt zeigt, ist es allerdings Zeit, sich mit den Möglichkeiten und Grenzen der RCT auseinanderzusetzen (19).

Insgesamt haben Teilnehmerinnen im *Baby-on-time*-Programm ein 35 % niedrigeres Risiko für eine Frühgeburt als Teilnehmerinnen im Vergleichskollektiv (Odds Ratio, 0,65; 95%-KI 0,44–0,97). Das Programm zeigt eine absolute Verringerung der Frühgeburt um 40 Fälle und damit die Vermeidung von familiärem Leid und erheblichen Kosten.

### Literatur

1. Dudenhausen JW, Freitag U, Friese K, Kirschner W: Verringerung von Frühgeburten im Rahmen der Schwangerenvorsorge – Hemmnisse, Erfahrungen, notwendige Weiterentwicklungen. *Frauenarzt*. 2015;4(4): 292-297
2. Williamson DM et al.: Current research in preterm birth. *Womens Health (Larchmt)*. 2008 Dec;17(10):1545–1549
3. Lamont RF: Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *BJOG*. 2003 Apr;110 Suppl. 20:71-75
4. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M et al.: Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:139
5. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensuk W, Laopaiboon M: Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD006178. doi(2): CD006178
6. Kiss H, Petricevic L, Husslein P: Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ*. 2004;32:371
7. <https://www.aok-gesundheitspartner.de/brb/iv/ausschreibung/index.html>
8. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL: Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991;29: 297–301
9. Wang H, Chow S-C: Sample size calculation for comparing proportions. In: D'Agostino RB, Sullivan L, Massaro J (eds): *Wiley Encyclopedia of Clinical Trials* 2007
10. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM510948.pdf>
11. Faro S, Skokos CK: The efficacy and safety of a single dose of Clindesse™ vaginal cream versus a seven-dose regimen of Cleocin vaginal cream in patients with bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2005; 13(3):155–160
12. Berger C: Soziale Aspekte der Frühgeburtslichkeit unter besonderer Berücksichti-

13. Von Hofen-Hohloch J: Der Einfluss von Migrationshintergrund auf die Geburt. Dissertation, 2015
14. Gaetano J: Holm-Bonferroni sequential correction: An EXCEL calculator (1.2), 2013
15. Walker J et al.: The prevalence and incidence of bacterial vaginosis in a cohort of young Australian women. *Sex Transm Infect*. 2011;87:A110–A111
16. Flory T, Muanda et al.: Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ*. 2017 May 1;189(17): E625–E633
17. Leitlinie Prävention und Therapie der Frühgeburt; [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-025l\\_S2k\\_Praevention-Therapie\\_Fruehgeburt\\_2019-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-025l_S2k_Praevention-Therapie_Fruehgeburt_2019-05.pdf)
18. Lamont RF: Advances in the prevention of infection-related preterm birth. *Front Immunol*. 2015 Nov. 16;6:566
19. Deaton A, Cartwright N: Understanding and misunderstanding randomized controlled trials. *Soc Sci Med*. 2018;(210) August: 2–21

### Für die Autoren



**Dr. Wolf Kirschner**  
 FBE Forschung Beratung  
 Evaluation GmbH  
 c/o Charité Frauenklinik CVK  
 Augustenburger Platz 1  
 13353 Berlin  
 wolf.kirschner@fb-e.de