

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



Prävention und Therapie der Frühgeburt

AWMF-Registernummer

015-025

Leitlinienklasse

S2k

Stand

September 2022

Version

5.0

Formal geprüft durch die Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
e.V. (AWMF)



Inhaltsverzeichnis

I. Vorwort	7
II. Leitlinieninformationen	8
TEMPLATE-VERSION.....	8
HERAUSGEBER	8
LEITLINIENKOORDINATOR UND ANSPRECHPARTNER	10
LEITLINIENGRUPPE	11
LEITLINIENKOMMISSION DER DGGG.....	16
FINANZIERUNG.....	19
PUBLIKATION	19
ZITIERWEISE	19
LEITLINIENDOKUMENTE.....	19
URHEBERRECHT	20
GENDERHINWEIS.....	21
BESONDERER HINWEIS	21
ABKÜRZUNGEN	22
III. Leitlinienverwendung	24
BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS.....	24
FRAGESTELLUNG UND ZIELE.....	24
VERSORGUNGSBEREICH.....	24
PATIENTINNENZIELGRUPPE.....	24
ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSATEN.....	25
VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER	26
ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG	27
LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG	28
ADDENDUM OEGGG.....	28
ADDENDUM SGGG	29
IV. Methodik.....	30
GRUNDLAGEN	30
EVIDENZGRUNDLAGE	31
EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG.....	31
STATEMENTS	32
KONSENSUSFINDUNG -UND KONSENSUSSTÄRKE	33
EXPERTENKONSENS.....	34
LEITLINIENREPORT	35
DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	36

V. Qualitätsindikatoren	57
1 Definition und Epidemiologie	58
2 Ätiologie	61
2.1 BAKTERIELLE INFLAMMATION	64
2.2 DEZIDUALE BLUTUNG UND VASKULÄRE ERKRANKUNGEN	66
2.3 DEZIDUALE SENESZENZ	67
2.4 GESTÖRTE MATERNALE-FETALE IMMUNTOLERANZ	67
2.5 FUNKTIONELLER PROGESTERONENTZUG	68
2.6 ÜBERDEHNUNG DES MYOMETRIUMS	70
2.7 GENETIK DER FRÜHGEBURT	70
3 Prädiktion	71
3.1 RISIKOFAKTOREN	71
3.1.1 SARS-CoV-2 Infektion	73
3.2 ZERVIXLÄNGE	75
3.2.1 Meßtechnik	75
3.2.2 Die normale und verkürzte Zervix uteri	79
3.2.3 Indikation zur Zervixlängenmessung	85
3.3 BIOMARKER	92
3.3.1 Fibronectin	92
3.3.1.1 Symptomatische Patientinnen	94
3.3.1.2 Asymptomatische Patientinnen	95
3.3.2 Weitere Biomarker	96
4 Primäre Prävention	97
4.1 PROGESTERON	97
4.1.1 Mögliche unerwünschte Wirkungen einer Gabe von Progesteron und 17-OHPC	100
4.2 ZERKLAGE/TOTALER MUTTERMUNDSVERSCHLUß	101
4.3 BAKTERIELLE VAGINOSE	103
4.3.1 Diagnostik und Behandlung	108
4.3.2 Asymptomatische Infektion und Screening	109
4.3.3 Vaginales Mikrobiom	111
4.4 PRÄVENTIONSPROGRAMME	112
4.5 NIKOTINENTZUG	113
4.6 ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE	114
4.7 SUPPLEMENTIERUNG MIT OMEGA-3 MEHRFACH UNGESÄTTIGTEN FETTSÄUREN	115
4.8 IMPFEN	117
4.8.1 Influenza	117
4.8.2 Pertussis	118
5 Sekundäre Prävention	120
5.1 PROGESTERON	120

5.2	ZERKLAGE.....	122
5.3	ZERVIXPESSAR.....	123
5.4	ARBEITSBELASTUNG UND KÖRPERLICHE SCHONUNG.....	125
6	Tertiäre Prävention.....	129
6.1	BETTRUHE.....	129
6.2	TOKOLYSE.....	130
6.2.1	Indikationen.....	131
6.2.2	Medikamente.....	134
6.2.3	Kombination mehrerer Tokolytika.....	138
6.2.4	Tokolyse bei extremer Frühgeburt, Mehrlingen,.....	139
	intrauteriner Wachstumsrestriktion und Placenta praevia.....	139
6.2.5	Dauertokolyse.....	140
6.3	PROGESTERON ALS ERHALTUNGSTOKOLYSE.....	141
6.4	ZERVIXPESSAR NACH VORZEITIGER WEHENTÄTIGKEIT.....	143
	UND VERKÜRZTER ZERVIXLÄNGE.....	143
6.5	ANTIBIOTIKAGABE BEI VORZEITIGER WEHENTÄTIGKEIT.....	144
6.6	APPLIKATION ANTENATALER STEROIDE.....	145
6.6.1	Applikation und Dosierung.....	145
6.6.2	Ab welcher Schwangerschaftswoche?.....	146
6.6.3	Wiederholte Gabe antenataler Steroide.....	148
6.6.4	Timing der Applikation antenataler Steroide.....	150
6.6.5	Applikation antenataler Steroide bei später Frühgeburt.....	155
6.7	NOTFALLZERKLAGE.....	157
6.8	NEUROPROTEKTION.....	158
6.8.1	Magnesium.....	160
6.8.2	Spätes Abnabeln.....	162
6.9	ENTBINDUNG.....	164
6.9.1	Entbindungsmodus in Abhängigkeit von der Kindslage.....	164
6.9.1.1	Entbindungsmodus bei Einlingschwangerschaft und Schädellage.....	165
6.9.1.2	Entbindungsmodus bei Einlingsschwangerschaft und Beckenendlage.....	167
6.9.1.3	Entbindungsmodus bei Zwillingschwangerschaft.....	168
6.9.2	Sectio caesarea per Uteruslängsschnitt.....	169
6.9.3	Vaginal operative Entbindung.....	170
6.9.4	Fetalblutanalyse.....	171
6.9.5	Antibiotikaprophylaxe bei B-Streptokokken.....	171
6.9.6	Zusammenarbeit mit Neonatologie.....	172
6.9.7	Sterbebegleitung.....	173
7	Besonderheiten bei Gemini und höhergradigen Mehrlingen.....	175
7.1	EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE.....	175
7.2	PRÄVENTION.....	175
7.2.1	Progesteron.....	176
7.2.2	Zerklage.....	177
7.2.3	Zervixpessar bei verkürzter Zervixlänge.....	178

7.2.4	Zervixpessar nach vorzeitiger Wehentätigkeit.....	180
	und verkürzter Zervixlänge	180
7.2.5	Notfallzerklage.....	181
8	Früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM).....	183
8.1	PRÄVALENZ UND ÄTIOLOGIE.....	183
8.2	RISIKOFAKTOREN.....	183
8.3	DIAGNOSTIK.....	184
8.4	LATENZZEIT.....	185
8.5	MATERNALE UND FETALE RISIKEN BEI PPROM	185
8.6	TRIPLE I	186
8.7	MATERNALE UND FETALE RISIKEN BEI TRIPLE I	188
8.8	KLINISCHES MANAGEMENT BEI PPROM < 22 SSW.....	189
8.9	KLINISCHES MANAGEMENT BEI PPROM ZWISCHEN (22+0) 24+0 – 33+6 SSW... ..	190
8.9.1	Exspektatives Vorgehen.....	191
8.9.2	Applikation antenataler Steroide	192
8.9.3	Antibiotikagabe.....	193
8.9.4	Tokolyse.....	195
8.9.5	Neuroprotektion.....	196
8.9.6	Maternale und fetale Überwachung.....	196
8.9.7	Amnioninfusion	198
8.9.8	Antibiotikaprophylaxe bei B-Streptokokken	199
8.9.9	Entbindung.....	199
8.10	KLINISCHES MANAGEMENT BEI PPROM ZWISCHEN 34+0 – 36+6 SSW.....	201
9	Psychosomatische Begleitung und unterstützende Therapieangebote.....	204
10	Beratung nach vorangegangener spontaner Frühgeburt	209
VI.	Abbildungsverzeichnis.....	212
VII.	Tabellenverzeichnis.....	213
VIII.	Literaturverzeichnis.....	214

I. Vorwort

Die Frühgeburt ist definiert als eine Geburt vor abgeschlossenen 37 SSW. Ihre Inzidenz liegt in Deutschland seit 2008 stabil um 8 %, die vor 32 SSW bei 1.42 % [1]. Die höchste Frühgeburtenrate hat Zypern mit 12.0 %. Die geringste Frühgeburtenrate weist Litauen mit 5.4 % auf [2].

Die Frühgeburt trägt wesentlich zur perinatalen Morbidität und Mortalität bei. Letztere betrug in Deutschland im Jahr 2020 für Kinder < 28 SSW 35.32 %. Sie ist damit fast 300-mal so hoch wie die reifgeborener Kinder (0.13 %). Auch Kinder zwischen 28 und 31 SSW bzw. 32 und 36 SSW sind mit einer perinatalen Mortalität von 7.93 % und 1.62 % immer noch sehr gefährdet [1]. Die überlebenden Kinder, insbesondere die extrem Frühgeborenen vor 28 SSW, sind zum Teil schwer beeinträchtigt durch zerebrale Schäden, respiratorische Störungen, Visus- und Hörverluste, die weitere Entwicklungsstörungen nach sich ziehen. Allein die unmittelbaren Kosten für die neonatologische Versorgung eines extrem frühgeborenen Kindes werden derzeit auf mindestens 100.000 Euro beziffert. Die Folgekosten, die aus einer möglicherweise lebenslangen Behinderung resultieren, übersteigen diesen Betrag allerdings um ein Vielfaches, ganz zu schweigen von der enormen psychosozialen Belastung, die auf den betroffenen Familien ruht. Die Frühgeburt ist einer der Hauptrisikofaktoren für disability-adjusted life years (verlorene Jahre aufgrund von Krankheit, Behinderung oder frühem Tod) [3].

Aus diesem Grunde wurde von der Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin in der DGGG e. V. (AGG) die Erstellung einer S2k Leitlinie zur „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ initiiert. In einem interdisziplinären Prozess, der die verschiedenen Fachgesellschaften, Berufsgruppen, Anwender, aber auch Patientenvertreter einschließt, wurde der aktuelle Stand des medizinischen Wissens zusammengefasst und daraus Handlungsempfehlungen für den klinischen Alltag abgeleitet werden. Die Publikation erfolgte im Jahr 2019. Die vorliegende Version stellt nun die Überarbeitung nach 3 Jahren dar.

II. Leitlinieninformationen

Template-Version

Version 2022-08-01

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Jägerstr. 58-60

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

<http://www.dggg.de/>

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Frankgasse 8

AT-1090 Wien

oeggg@oeggg.at

<http://www.oeggg.at>

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Gynécologie Suisse SGGG

Altenbergstraße 29

Postfach 6

CH-3000 Bern 8

sekretariat@sggg.ch

<http://www.sggg.ch/>

In Repräsentanz durch den Präsidenten der DGGG

Prof. Dr. Anton Scharl

Klinik Bad Trissl GmbH

Bad-Trißl Str. 73

D-83080 Oberaudorf

In Repräsentanz durch Präsident der SGGG

Dr. med. Roger Rytz

Gynäkologie eHnv hôpital d'Yverdon-les-Bains

Entremonts 11

CH-1400 Yverdon-les-Bains

In Repräsentanz durch Präsidentin der OEGGG

Prof. Dr. Bettina Toth

Univ. Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Anichstraße 35

A-6020 Innsbruck

Leitlinienkoordinator und Ansprechpartner

Der hier genannte Koordinator hat maßgeblich zu der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, und -publikation beigetragen.

Inhaltliche Fachanfragen zu den in der Leitlinie abgehandelten Themen sind zunächst ausschließlich an den Koordinator zu richten.

Prof. Dr. med. Richard Berger

Marienhausklinikum

Frauenklinik

Friedrich-Ebert-Str.56

D-56564 Neuwied

Telefon: +49 (0) 2631 / 821213

Fax: +49 (0) 2631 / 821629

Richard.Berger@marienhaus.de

www.marienhaus-klinikum.de

Journalistische Anfragen sind an den Herausgeber oder alternativ an die Leitlinienkommission der DGGG dieser Leitlinie zu richten.

Leitliniengruppe

Tabelle 1 Federführender und koordinierender Leitlinienautor:

Autor/in	AWMF-Fachgesellschaft
Prof. Dr. Richard Berger	Dt. Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Die folgenden Fachgesellschaften / Arbeitsgemeinschaften / Organisationen / Vereine haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt:

Tabelle 2 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe

DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)
Bundesverband "Das frühgeborene Kind"
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
DGGG - Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG) - Sektion Frühgeburt
DGGG - Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG) - Sektion Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen und fetale Wachstumsrestriktion
DGGG - Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII)
DGGG - Arbeitsgemeinschaft für Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe (AGIM)
DGGG - Arbeitsgemeinschaft für Ultraschalldiagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe (ARGUS)
DGGG - Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPFH)

**DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/
AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/
Organisation/Verein**

DGGG - Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF)

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)

Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaften (DGHWi)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutscher Hebammenverband (DHV)

Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM)

Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)

European Foundation for the Care of the Newborn Infants (EFCNI)

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Die Moderation der Leitlinie wurde dankenswerterweise von Frau Dr. Monika Nothacker (AWMF-zertifizierter Leitlinienberaterin/-moderatorin) übernommen.

Tabelle 3 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe

AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Bundesverband "Das frühgeborene Kind"
European Foundation for the Care of the Newborn Infants (EFCNI)

Die Mandatsträgerinnen der Patientenvertretungen waren bei der Leitlinienerstellung eingebunden und bei den Konsensuskonferenzen mit Stimmberechtigung vertreten.

Tabelle 4 beteiligte Leitlinienautoren/innen:

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Prof. Dr. Harald Abele	AGG Sektion Frühgeburt
Prof. Dr. Franz Bahlmann	DEGUM
Prof. Dr. Richard Berger	DGGG
Dr. Klaus Doubek	BVF
Prof. Dr. Ursula Felderhoff-Müser	GNPI
Prof. Dr. Herbert Fluhr	AGIM
PD Dr. Dr. Yves Garnier	AGG Sektion Frühgeburt
Prof. Dr. Susanne Grylka	DGHWi
Aurelia Hayward	DHV
Prof. Dr. Hanns Helmer	OEGGG
Prof. Dr. Egbert Herting	DGKJ
Prof. Dr. Markus Hoopmann	ARGUS
Prof. Dr. Irene Hösli	SGGG
Prof. Dr. Dr. h.c. Udo Hoyme	AGII
Prof. Dr. Ruben Kuon	DGGG
Dr. Wolf Lütje	DGPFG
Silke Mader	EFCNI
Prof. Dr. Holger Maul	DGPM
Prof. Dr. Werner Mendling	AGII
Barbara Mitschdörfer	Bundesverband "Das frühgeborene Kind"
PD Dr. Dirk Olbertz	GNPI
Andrea Ramsell	DHV
Prof. Dr. Werner Rath	DGPGM
Prof. Dr. Claudia Roll	DGPM
PD Dr. Dietmar Schlembach	AGG Sektion Hypertensive Schwangerschafts- erkrankungen und fetale Wachstumsrestriktion
Prof. Dr. Ekkehard Schleußner	DGPFG
Prof. Dr. Florian Schütz	AGIM

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Prof. Dr. Vanadin Seifert-Klauss	DGGEF
Prof. Dr. Daniel Surbek	SGGG

Zusätzlich waren als Autoren an der Revision der Leitlinie Frau PD Dr. Mirjam Kunze, Prof. Dr. Jannis Kyvernitakis und Prof. Dr. Johannes Stubert beteiligt.

Leitlinienkommission der DGGG

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG

gynécologie
suisse



OEGGG

Leitlinienprogramm

Präsident und Vorstand der DGGG Prof. Dr. Anton Scharl		
Leitlinienbeauftragter AWMF-Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Matthias W. Beckmann	Leitliniensekretariat Dr. Paul Gais, Tanja Rustler Christina Meixner	
Stellv. Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer	Ehrevorsitzende Prof. Dr. Dietrich Berg Prof. Dr. Rolf Kreienberg (†)	
Delegierte der DGGG Leitlinienkommission		
Gynäkologische Onkologie Prof. Dr. Olaf Ortmann Prof. Dr. Tanja Fehm	Wiederherstellende und plastische Gynäkologie Prof. Dr. Elmar Sticker Prof. Dr. Vesna Bjelic-Radasic	Operative Gynäkologie Prof. Dr. Uwe Andreas Ulrich Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer
Reproduktionsmedizin Prof. Dr. Wolfgang Würfel Prof. Dr. Ariane Germeyer	Gynäkologische Endokrinologie PD Dr. Laura Lotz Dr. Anneliese Schwenkhagen	Urogynäkologie Prof. Dr. Werner Bader PD Dr. Kaven Baessler
Pränatalmedizin Prof. Dr. Karl Oliver Kagan Prof. Dr. Ute Schäfer-Graf	Konservative Gynäkologie PD Dr. Friederike Siedentopf Prof. Dr. Matthias David	Geburtsmedizin Prof. Dr. Richard Berger Prof. Dr. Sven Kehl
Junges Forum Dr. Nora Kießling Prof. Dr. Martin Weiss	BLFG Dr. Hermann Zoche Dr. Martina Gropp-Meier	BVF Dr. Klaus J. Doubek Dr. Christian Albring
Österreichische Vertretung (OEGGG) Prof. Dr. Karl Tamussino Prof. Dr. Hanns Helmer Prof. Dr. Bettina Toth		Schweizerische Vertretung (SGGG) Prof. Dr. Brigitte Leeners Prof. Dr. Daniel Surbek Prof. Dr. Michael Müller

Stand: Januar 2022

Link: <https://www.dggg.de/leitlinien/leitlinienkommission>

© DGGG, SGGG und
OEGGG 2022

<https://www.dggg.de/leitlinien>

Leitlinienbeauftragter der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

<http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de>

Leitlinienbeauftragter der SGGG

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstraße 102

CH-3010 Bern

Prof. Dr. med. Brigitte Leeners

Universitätsspital Zürich

Klinik für Reproduktions-Endokrinologie

Rämistrasse 100

CH-8091 Zürich

Prof. Dr. med. Michael Mueller

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Theodor-Kocher-Haus

Friedbühlstrasse 19

CH-3010 Bern

Leitlinienbeauftragter der OEGGG

Prof. Dr. med. Karl Tamussino

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Auenbruggerplatz 14

AT-8036 Graz

Prof. Dr. med. Hanns Helmer

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

Währinger Gürtel 18–20

AT-1090 Wien

Prof. Dr. Bettina Toth

Univ. Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Anichstraße 35

A-6020 Innsbruck

Leitliniensekretariat der Leitlinienprogramme der DGGG, OEGGG und SGGG

Dr. med. Paul Gaß

Christina Meixner, Tanja Rustler

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131-85/44063 oder +49 (0) 9131-85/33507

Telefax: +49 (0) 9131-85/33951

leitlinien@dggg.de

<https://www.dggg.de/leitlinien>

Finanzierung

Das DGGG Leitlinienprogramm unterstützte finanziell das Leitlinienprojekt mit 5.000 Euro. Dazu gehörten Moderationskosten, Literaturlaufarbeitung und Kosten für die Nutzung einer Internetplattform zur Telekommunikation.

Publikation

Das derzeitige Publikationsorgan ist die *Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra)* des Thieme Verlags. In diesem wird nach Veröffentlichung der Leitlinie angestrebt, die Langversion (bei maximal 10-12 Seiten des Leitlinientexts) oder die Kurzversion zu publizieren. Ein Supplement im *Frauenarzt* ist möglich. Die aktuelle Version zum Download dieser Leitlinie finden Sie auf der Website der AWMF.

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-025.html>

Zitierweise

Die korrekte Zitierweise dieser Langversion der Leitlinie besteht aus folgender Syntax. Diese Syntax ist bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen bei Fachjournalen zu beachten, wenn in den Autorenhinweisen keine eigene Zitierweise vorgegeben wird:

Prevention and therapy of preterm labour. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/025, July 2022).
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-025.html>

Leitliniendokumente

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird in dieser Leitlinie die Erstellung einer **Kurzversion** und einer **DIA-Version** angestrebt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 2.0) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine **Interessenserklärung** und ein Interessenkonfliktmanagement (thematisch bezogene Bewertung von Interessenkonflikten in gering/moderat/hoch und Festlegen eines Umgangs) nötig.

Des Weiteren wird für die Erstellung einer Leitlinie ab S2-Niveau (S2e/S2k/S3) ein ausführlicher Leitlinienreport mit ggf. Evidenztabelle(n) (S2e/S3) eingefordert und wird mit der Langversion publiziert. Dazu finden Sie im separaten Kapitel Publikation mehr.

Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautoren und den Leitlinienreport finden Sie in diesem Dokument in einem separaten Kapitel Interessenkonflikte.

Urheberrecht

Der Inhalt der Nutzungsrechte umfasst „das Recht der eigenen nicht auszugsweisen Vervielfältigung, Verbreitung und Speicherung, öffentlicher Zugänglichmachung auch durch interaktive Produkte oder Dienste das Vortragsrecht sowie das Recht zur Wiedergabe durch Bild und Tonträger in gedruckter und elektronischer Form, sowie das Anbieten als Anwendungssoftware für mobile Betriebssysteme.“. Die Autoren können ihre Nutzungsrechte an Dritte einmalig übertragen, dies geschieht entgegen §32 des UrhG immer unentgeltlich. Dabei werden beispielsweise der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einfache Nutzungsrechte zur Veröffentlichung auf ihrer Homepage übertragen. Des Weiteren ist es möglich ein beschränktes einmaliges Nutzungsrecht zu übertragen. Diese Dritten (Verlage etc.) sind berechtigt, die Leitlinie z.B. in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen, als Buch herauszubringen oder auch in Form eines Computerprogramms (App) für Endnutzer zur Verfügung zu stellen (sogenanntes öffentliches Zugänglichmachen). Sie sind jedoch nicht berechtigt, ihrerseits weitere Personennutzungsrechte einzuräumen.

Die Einräumung von Nutzungsrechten für wissenschaftliche-medizinische Leitlinien im Sinne der Autoren als Miturheber erfolgt im Sinne §8 des Urheberrechtsgesetzes (UrhG). Urheber sind natürliche Personen dieses Werkes nach §2 des UrhG, also alle Autoren der Leitlinie, welche als Miturbergemeinschaft bezeichnet wird. Diese Gemeinschaft räumt mit Erstellung ihres öffentlich zugänglichen Werkes der medizinischen Fachgesellschaft, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), nur repräsentativ Nutzungs- und/oder Verwertungsrechte ein. Die Urheber nach §2 des UrhG bleibt jedoch immer die Miturbergemeinschaft.

Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche männliche Personenbezeichnungen gelten für alle Geschlechter.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Abkürzungen

Tabelle 5 Verwendete Abkürzungen

AFP	alpha fetoprotein
AUC	area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	Konfidenzintervall
COX	cyclooxygenase
CPAP	continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Kardiotokographie
fFN	Fibronektin
FIRS	fetal inflammatory response syndrom
GBS	Streptokokken der serologischen Gruppe B
IGFBP-1	insulin-like growth factor-binding protein-1
IL-6	Interleukin-6
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal Intensiv Care Unit
NNH	number needed to harm
NNT	number needed to treat
OR	Odds Ratio
17-OHPC	17 α -hydroxyprogesterone caproate
PAMG-1	placenta alpha microglobulin-1
phIGFBP-1	phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1

AFP	alpha fetoprotein
PIVH	Peri-/intraventrikuläre Hirnblutung
PPROM	Früher vorzeitiger Blasensprung
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	respiratory distress syndrom
RR	Relatives Risiko
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SSW	Schwangerschaftswoche
TMMV	Totaler Muttermundverschluss
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
Triple I	intrauterine inflammation or infection or both
Z.n.	Zustand nach

III. Leitlinienverwendung

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Die Frühgeburt ist ein Krankheitsbild von hoher klinischer Relevanz. Sie trägt wesentlich zur perinatalen Morbidität und Mortalität bei. Die psychomotorische Entwicklung frühgeborener Kinder bleibt signifikant hinter der reifgeborener zurück. Die Frühgeburt ist einer der Hauptrisikofaktoren für disability-adjusted life years (verlorene Jahre aufgrund von Krankheit, Behinderung oder frühem Tod). Deutschland weist im internationalen Vergleich eine überdurchschnittlich hohe Frühgeburtenrate auf.

Fragestellung und Ziele

Ziel der Leitlinie ist eine optimierte Betreuung von Patientinnen mit drohender Frühgeburt im ambulanten wie im stationären Versorgungssektor, um eine Senkung der Frühgeburtenrate zu erreichen. Bei nicht mehr aufzuhaltender Frühgeburt wird eine Reduktion der perinatalen bzw. neonatalen Morbidität und Mortalität angestrebt. Hierdurch soll auch die psychomotorische und kognitive Entwicklung frühgeborener Kinder verbessert werden.

Versorgungsbereich

- ➔ Stationärer Versorgungssektor
- ➔ Ambulanter Versorgungssektor

Patientinnenzielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an schwangere Frauen mit einem Risiko für eine Frühgeburt oder drohender Frühgeburt.

Anwenderzielgruppe / Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich an folgende Personenkreise:

- ➔ Gynäkologinnen/Gynäkologe in der Niederlassung
- ➔ Gynäkologinnen/Gynäkologe mit Klinikanstellung
- ➔ Kinderärztinnen/Kinderärzten mit Klinikanstellung
- ➔ Hebammen in der Niederlassung
- ➔ Hebammen mit Klinikanstellung

Weitere Adressaten sind:

- ➔ Interessensvertretungen der betroffenen Frauen und Kinder
- ➔ Pflegekräfte (Geburtshilfe/Wochenbett, Kinderintensivstation)
- ➔ Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände
- ➔ Qualitätssicherungseinrichtungen (z.B. IQTIG)
- ➔ Gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Landesebene
- ➔ Kostenträger

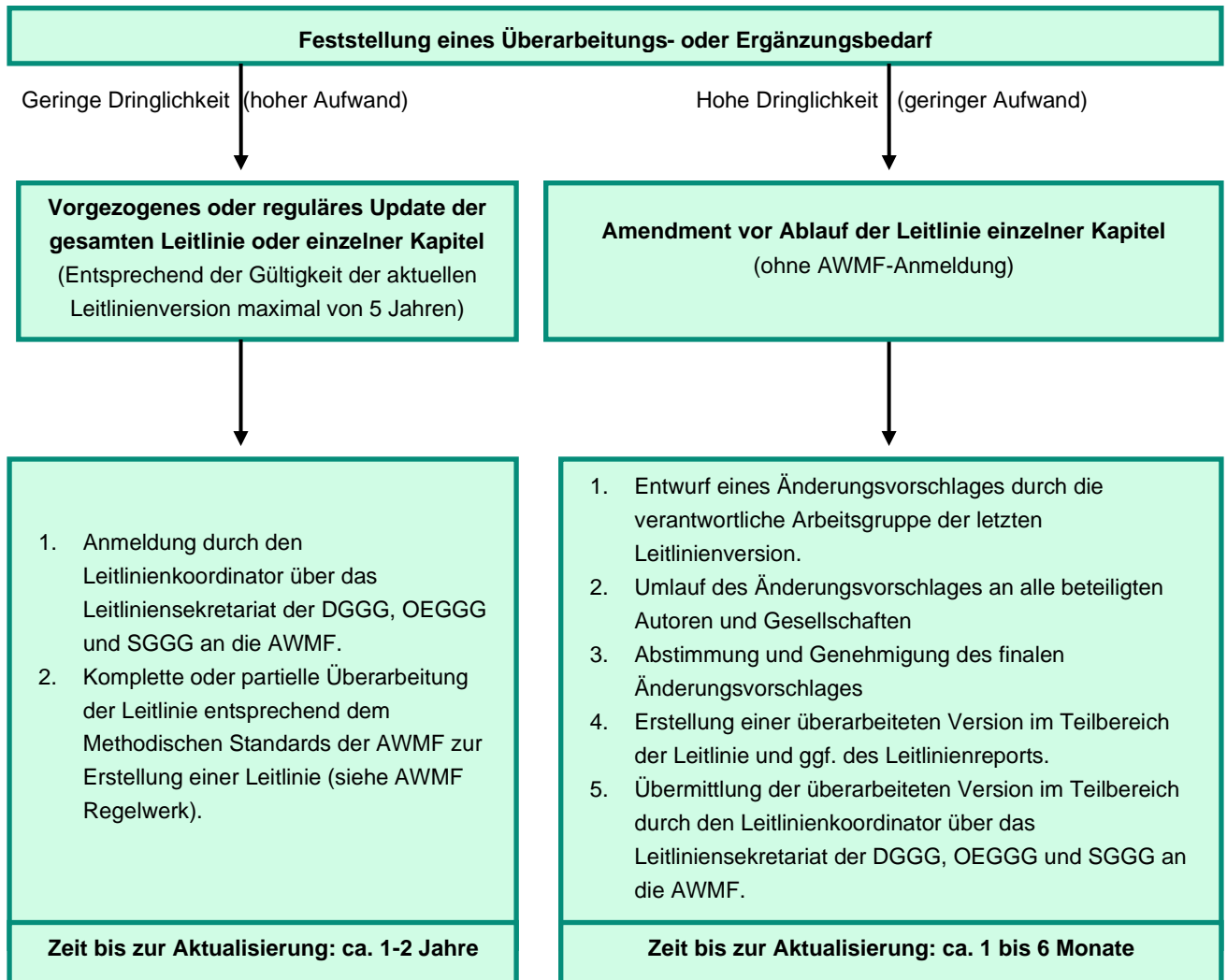
Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission sowie der SGGG und OEGGG im September 2022 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.10.2022 bis 30.09.2025. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.

Überarbeitung und Aktualisierung

Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden.

Die Leitlinienkommission der DGGG, SGGG und OEGGG hat dazu ein übersichtliches Flow-Chart entwickelt, welches zunächst für jede gemeinsame Leitlinie dieser Fachgesellschaften gilt:



Ansprechpartner für diese Prozesse sind die federführenden Autoren der Leitliniengruppe in enger Zusammenarbeit innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinienkommission der DGGG.

Leitlinienimplementierung

Leitlinien sind als „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Empfehlungsgraduierungen muss in der individuellen Situation vom Arzt geprüft werden im Hinblick auf die Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und die Beteiligung der Patientin an der Therapie-Entscheidung im Zusammenhang mit den verfügbaren Ressourcen.

Eine Publikation der Leitlinie erfolgt im Fachjournal der DGGG („Geburtshilfe und Frauenheilkunde“). Die Leitlinie wird ebenfalls auf der Homepage der AWMF, der Homepage der DGGG als federführende Fachgesellschaft, sowie ggf. auch auf den Homepages anderer, an der Erstellung der Leitlinie beteiligter Fachgesellschaften, publiziert. Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem kliniknahen Einsatz, welchen Sie im Kapitel [Leitliniendokumente](#) finden.

Sondervotum OEGGG

Zu 6.9.1 Entbindungsmodus in Abhängigkeit von der Kindslage

Die Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) ist der Ansicht, dass es für die Empfehlung, aufgrund eines vermeintlich geringeren perinatalen Hirnblutungsrisikos als Entbindungsmodus eine Sectio caesarea zu präferieren, keine klinische und wissenschaftliche Grundlage gibt und der Entbindungsmodus im Bereich der frühen Frühgeburtlichkeit (SSW 22+0 bis 24+6) der individuellen maternalen und fetalen klinischen Situation angepasst werden muss. Die OEGGG empfiehlt im Bereich der frühen Frühgeburtlichkeit bei Einlingen in Schädellage ein individuelles Entbindungsmanagement, das die maternale und fetale klinische Situation berücksichtigt und auch eine Vaginalgeburt als Geburtsmodus in den klinischen Entscheidungsprozess einschließt [4].

Sondervotum SGGG

Zu 6.6. Applikation antenataler Steroide

In Bezug auf dieses Kapitel wird auf den SGGG Expertenbrief Nr. 56 Glucocorticoidtherapie zur antenatalen Lungenreifeung bei drohender Frühgeburt: Indikationen und Dosierung verwiesen. *Begründung:* Die evidenz-basierten Empfehlungen in der Schweiz differieren leicht zu dieser LL, insbesondere hinsichtlich Gabe von antenatalen Glucocorticoiden 34+0 bis 36+0 SSW [5].

zu 1. Definition und Epidemiologie (und diverse andere Kapitel: 6.9.1., 6.9.6., 6.9.7., 8.8., 8.9.)

In Bezug auf die Betreuung an der Grenze der Lebensfähigkeit wird auf die gemeinsam mit den Neonatologen erarbeitete Empfehlung der Schweiz verwiesen. *Begründung:* Die Empfehlungen in der Schweiz divergieren in mehreren Aspekten von den Empfehlungen in Deutschland. Sie ist aktuell in Überarbeitung [6].

zu 6.2. Tokolyse

In Bezug auf tokolytische Medikamente sind in der Schweiz Beta-Mimetika zur Tokolyse zugelassen und als Tokolytikum 1. Wahl einsetzbar, siehe auch den SGGG Expertenbrief Nr. 41 Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit. *Begründung:* Die Empfehlungen und die Praxis in der Schweiz divergieren von denjenigen in Deutschland [7].

zu 3.2.3 Indikation zur Zervixlängenmessung

In Einzelfällen kann eine Untersuchung auch bei asymptomatischen Frauen durchgeführt werden. Dies ist im Abschnitt weiter unten «Asymptomatische Patientinnen» wie folgt: «Die vaginalsonographische Messung der Zervixlänge kann bei asymptomatischen Schwangeren ohne Risikofaktoren für eine spontane Frühgeburt erfolgen.» *Begründung:* Betonung dieses Umstandes ist für die Schweiz wichtig, da hier vielerorts die vaginalsonographische Messung im Rahmen des Zweittrimester-Screenings praktiziert wird.

zu 8.8 Klinisches Management bei < 22 SSW

Bei schlechter Prognose sollte die Option eines Schwangerschaftsabbruchs erwähnt werden. *Begründung:* Die Option des Schwangerschaftsabbruchs mittels Geburtseinleitung bei schwerer mütterlicher körperlicher oder psychischer Gefährdung wird in der LL nicht erwähnt, obwohl sie klinisch von Bedeutung ist.

IV. Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 2.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische Evidenzrecherche-basierte (S2e) oder strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S2k**

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2. Auflage 19.11.2020.

<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

Evidenzgrundlage

Für diese Leitlinie der Klassifikation S2k sind keine systematischen Literaturrecherchen hinterlegt und es wurde keine Evidenzbewertung anhand eines vorgegebenen Systems durchgeführt. Die Leitlinienautoren haben die aktuellen thematisch relevanten Primärstudien und systematischen Übersichtsarbeiten/Metaanalysen anhand von eigenen Recherchen beigesteuert und diese in den Hintergrundtexten mit Darlegung ihrer Stärken und Schwächen besprochen. Besondere Berücksichtigung fanden dabei folgende Leitlinien: „NICE Guideline - Preterm labour and birth 2015“ und Update 2019, „ACOG Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labour“, „ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes“, „ACOG Practice Bulletin No. 234: Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth“, „Preterm Labor and Birth Management – Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine“. Aufgrund der beschriebenen Vorgehensweise wird bei S2k Leitlinien auf die Angaben von Evidenz- und Empfehlungsgraden verzichtet.

Empfehlungsgraduierung

Während mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) die Belastbarkeit der publizierten Daten und damit das Ausmaß an Sicherheit / Unsicherheit des Wissens ausgedrückt wird, ist die Darlegung der Empfehlungsgrade Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter / und unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen.

Die Verbindlichkeit definiert die medizinische Notwendigkeit einer Leitlinienempfehlung ihrem Inhalt zu folgen, wenn die Empfehlung dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. In nichtzutreffenden Fällen darf bzw. soll von der Empfehlung dieser Leitlinie abgewichen werden. Eine juristische Verbindlichkeit ist durch den Herausgeber nicht definierbar, weil dieser keine Gesetze, Richtlinien oder Satzungen (im Sinne des Satzungsrechtes) beschließen darf. Dieses Vorgehen wird vom obersten deutschen Gericht bestätigt (Bundesgerichtsurteil VI ZR 382/12).

Die Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden. Die Wahl der Semantik wurde durch die Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG mit dem Hintergrund festgelegt, dass es sowohl im Deutschen als auch im Englischen keine eindeutige bzw. zweifelsfreie Semantik für eine Verbindlichkeit geben kann. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

Tabelle 6 Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	Soll / Soll nicht
Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	Sollte / Sollte nicht
Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	Kann / Kann nicht

Tabelle 7 Graduierung von Empfehlungen

(englischsprachig nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care.2010)

Description of binding character	Expression
Strong recommendation with highly binding character	must / must not
Regular recommendation with moderately binding character	should / should not
Open recommendation with limited binding character	may / may not

Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als „**Statements**“ bezeichnet. Bei diesen Statements ist die Angabe von Evidenzgraden nicht möglich.

Konsensusfindung –und Konsensusstärke

Im Rahmen einer strukturellen Konsensusfindung (S2k/S3-Niveau) stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Hierbei kann es zu signifikanten Änderungen von Formulierungen etc. kommen. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer eine Stärke des Konsensus ermittelt.

Tabelle 8 Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
-	Keine mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Die durch die Steuergruppe überarbeiteten Empfehlungen und Statements wurden den Mitgliedern der Leitlinienkommission im Vorfeld zur Online-Abstimmung zugeleitet. Empfehlungen und Statements, die eine Zustimmung von 95 % oder mehr erhalten hatten, galten als angenommen. Alle anderen wurden mittels strukturierter Konsensusfindung in der Konsensuskonferenz am 17.5.2022 erneut behandelt. Die neutrale Moderation hatte ab 9:00 Uhr die AWMF-Leitlinienberaterin, Dr. Monika Nothacker, MPH, inne, ab 15:00 Uhr aus organisatorischen Gründen der Leitlinienkoordinator Prof. Dr. Richard Berger, der während der Zeit seiner Moderation in dieser Sitzung sein Stimmrecht nicht wahrnahm. Das Vorgehen fand mit Zustimmung der Leitliniengruppe statt.

Der Ablauf gestaltete sich – in Anlehnung an das Vorgehen beim Nominalen Gruppenprozess - jeweils pro Empfehlung wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen durch den Kapitelverantwortlichen
- Klärung inhaltlicher Nachfragen
- Aufnahme von Ergänzungen oder Änderungsvorschlägen, ggf. Zusammenfassung von Kommentaren durch die Moderatorin/den Moderator
- Vorabstimmung über die Vorschläge

- Bei Nicht-Erreichen eines Konsensus: Debattieren / Diskussion der Diskussionspunkte
- Erneute Abstimmung über jede Empfehlung und Alternativen

Es konnte für alle Empfehlungen ein Konsens oder starker Konsens erreicht werden.

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensus-Entscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund von fehlenden Evidenzen (S2e/S3) gemeint. Der zu benutzende Expertenkonsens (EK) ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie „Good Clinical Practice“ (GCP) oder „klinischer Konsensuspunkt“ (KKP). Die Empfehlungsstärke graduert sich gleichermaßen wie bereits im Kapitel Empfehlungsgraduierung beschrieben ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

Leitlinienreport

Im August 2021 meldete der Leitlinienkoordinator bei der AWMF die Revision der S2k Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ an. Gleichzeitig wurde die Gültigkeit der bestehenden Version bis 30.9.2022 verlängert.

Der Koordinator lud alle Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Verbände, die in thematischem Zusammenhang mit der Leitlinie standen, zur Mitarbeit ein und bat um die Entsendung von Vertretern bzw. Stellvertretern. Die Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V. (AGKJ) und die Arbeitsgemeinschaft für Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit (FIDE) wurden aufgrund fehlender, gemeinsamer thematischer Ausrichtung nicht erneut eingeladen. Federführende und initiiierende Fachgesellschaft war die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.

Aufgrund der hohen Komplexität des Leitlinienthemas wurde die Steuergruppe um drei Mitglieder (Kunze, Kyvernitakis und Stubert) erweitert und setzte sich wie folgt zusammen:

- ➔ Prof. Dr. Harald Abele (Tübingen)
- ➔ Prof. Dr. Richard Berger (Neuwied)
- ➔ PD. Dr. Dr. Yves Garnier (Osnabrück)
- ➔ PD Dr. Mirjam Kunze (Freiburg)
- ➔ Prof. Dr. Ruben Kuon (Heidelberg)
- ➔ Prof. Dr. Jannis Kyvernitakis (Hamburg)
- ➔ Prof. Dr. Holger Maul (Hamburg)
- ➔ Prof. Dr. Werner Rath (Aachen)
- ➔ Prof. Dr. Johannes Stubert (Rostock)

Am 1.9.2021 verteilte der Koordinator die verschiedenen Themenblöcke in der Steuergruppe zur Überarbeitung. Die Vertreter der Steuergruppe arbeiteten die aktuelle Literatur auf dem neuesten Stand auf (siehe Kapitel Evidenzgrundlage) und revidierten die jeweiligen Kapitel mit den entsprechenden Empfehlungen und Statements. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Einarbeitung von prospektiv randomisierten Studien gelegt, die unmittelbaren Einfluß auf den klinischen Alltag haben. Die jeweilig revidierten Kapitel wurden vom Koordinator inhaltlich geprüft und redaktionell bearbeitet. Die Empfehlungen und Statements wurden innerhalb der Steuergruppe in einer Online-Konferenz am 30.3.2022 sehr ausführlich diskutiert, modifiziert und abgestimmt. Grundsätzlich wurden alle Empfehlungen unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen bzw. Risiken formuliert.

Am 19.4.2022 erfolgte im Vorfeld zur Online-Konsensuskonferenz eine Online-Umfrage unter allen Mitgliedergliedern der Leitliniengruppe zu den in der Steuergruppe abgestimmten Empfehlungen und Statements. Empfehlungen und Statements, die eine Zustimmung von 95 % oder mehr erhalten hatten, galten als angenommen.

Beim Online-Konsensustreffen am 17.5.2022 einigte man sich in Absprache mit der AWMF, daß die drei zusätzlichen Mitglieder der Steuergruppe (Kunze, Kyvernitakis und Stubert) stimmberechtigt sein sollten. Die Methodik der Konsensfindung ist im Kapitel Konsensusfindung und Konsensusstärke beschrieben. Die neutrale Moderation ab 9:00 Uhr hatte die AWMF-Leitlinienberaterin, Dr. Monika Nothacker, MPH, inne, ab 15:00 Uhr der Leitlinienkoordinator Prof. Dr. Richard Berger, der während der Zeit seiner Moderation in dieser Sitzung sein Stimmrecht nicht wahrnahm.

Abhängig vom Abstimmungsergebnis wurden die Konsensusstärken entsprechend dem AWMF-Regelwerk verfasst. Der Fließtext wurde wo notwendig überarbeitet und das Manuskript der Leitlinie nach einer erneuten Online-Diskussion innerhalb der Leitliniengruppe am 6.7.2022 final verabschiedet.

Das fertiggestellte Manuskript wurde an die Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Verbände der involvierten Disziplinen mit der Bitte um Konsens bis zum 26.8.2022 versandt. Der Konsens wurde am 7.9.2022 erteilt.

Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Teilnehmenden an der Leitlinienerstellung bzw. den Konsensusprozessen wurden zur Deklaration ihrer Interessen aufgefordert. Diese wurden digital erfasst. Als Grundlage diente das „AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand: 2018).

In Anlehnung an die Vorgehensweise bei der letzten Fassung der Leitlinie wurden die Interessenkonflikte in gering/moderat und hoch eingeteilt. Die Bewertung Interessenkonflikt wurde nur vergeben, wenn das Thema in der Leitlinie vorkam, d.h. empfehlungsrelevant war.

Als gering wurden einzelne Vortragstätigkeiten bewertet, die von der Industrie vergütet wurden, als moderat Berater- oder Gutachtertätigkeit für die Industrie und als hoch der Besitz relevanter Aktien oder Patente. Die Interessenskonflikte wurden von Herrn Prof. Berger und Frau Dr. Nothacker bewertet (diese bewerteten sich gegenseitig) und in der Leitliniengruppe diskutiert. Es bestanden in 16 Fällen keine Interessenkonflikte, in 6 geringe (von der Industrie oder kommerziellen Anbietenden bezahlte Vortrags-Schulungstätigkeit), in 10 moderate (von der Industrie oder kommerziellen Anbietenden bezahlte Berater-/Gutachtertätigkeit/Mitarbeit in einem Wiss. Beirat, Federführende Rolle bei Ausbildungsveranstaltungen/-instituten, Drittmittelforschung) und in einem

Fall ein hoher Interessenskonflikt (Patent/Lizenz/relevante Aktien). Diesen wurde wie folgt begegnet: bei geringem Interessenskonflikt Ausschluss von Leitungsfunktionen, bei moderatem Interessenskonflikt Enthaltung bei der Abstimmung und bei hohem Interessenskonflikt ebenfalls keine Abstimmung, aufgrund von Schutzfaktoren bei der Diskussion aber zugelassen (war bei der Konsensuskonferenz nicht anwesend).

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt:

Tabelle 9 Zusammenfassung zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Abele, Harald	Nein	Nein	Intensivkurs Pränatal- und Geburtsmedizin, Grundkurs Dopplersonographie Tübingen, Abschlusskurs Dopplersonographie Tübingen, Aufbaukurs Dopplersonographie Tübingen, Kreißsaal intensiv Hamburg, Intensivkurs Pränatal- und Geburtsmedizin Aachen, CTG-Refresher, Grundkurs Dopplersonographie Tübingen, Abschlusskurs Dopplersonographie,	Nein	Nein	Nein	Nein	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr.	Nein	LL-Frühgeburt	Aufbaukurs Dopplersonographie Tübingen, Grundkurs Dopplersonographie Tübingen, Intensivkurs Pränatal- und Geburtsmedizin Aachen, Abschlusskurs Dopplersonographie, Aufbaukurs Dopplersonographie, Kongress Geburtshilfe Sanft und Sicher Neuwied, Geburtshilfema anders Hannover, Grundkurs Dopplersonographie Tübingen, Intensivkurs Pränatal- und Geburtsmedizin Aachen	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ARGUS (Vorsitz),	keine Angaben einer

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Bahlmann, Franz							DEGUM, DGGG, BVF, Wissenschaftliche Tätigkeit: sonographische Pränataldiagnostik, Mehrlinge, IUGR Frühgeburt, intrauterine Therapie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Geburtshilfe, Risikoschwangerschaften, Frühgeburt, fetale Dopplersongoraphie, IUGR, Mehrlinge, intrauterine Therapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	finanziellen Zuwendung für Vorträge/Beratertätigkeit keine
Prof. Dr. Berger, Richard	Gutachter für verschiedene wissenschaftliche Zeitschriften	keine	Vortragstätigkeit auf Kongressen	Nein	keine	keine	Mitglied: DGGG/ AGG DGPM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Frühgeburt, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leiter Perinatalzentrum Level I, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Mitorganisation der Jahreskongresse der AGG, Persönliche Beziehung: keine	Honorierte Vorträge aber keine Bezahlung durch Industrie, keine
Dr. Doubek, Klaus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF) Vorstandsmitglied Mitglied der DGGG Mitglied Vertreterversammlung Kassenärztlichen Vereinigung Hessen Mitglied Delegiertenversammlung Landesärztekammer Hessen	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Niederlassung in eigener Facharztpraxis	
Prof. Dr. Felderhoff-Müser, Ursula	Fa. Chiesi	Fa. Medela	Fa. Chiesi, Fa. Chiesi	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied GNPI, Präsidentin von 2017 bis 2021, Mitglied der DGKJ, seit 2020 Vorstandsmitglied DGKJ Mitglied der ESPR (European Society of Pediatric Research), Wissenschaftliche Tätigkeit: neonatale Hirnschädigung, experimentelle Grundlagenforschung, klinische Forschung zur Entwicklung von Biomarkern, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neonatologie, Neuropädiatrie (Entwicklung kleiner Frühgeborener, Entwicklung nach Hirnschädigung)	Surfactanttherapie (moderat), Stimmenthaltung Milchpumpen Medela (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. Fluhr, Herbert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine
PD Dr. Dr. Garnier, Yves	Nein	Nein	Besins Healthcare Germany GmbH, Mariendorfer Damm 3, 12099 Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Besins Healthcare - Progesteron zur Frühgeburtsprävention (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. Grylka, Susanne	Nein	Nein	Universitätsklinik Wien, Deutsche	Nein	Schweizerischer Hebammenverband, Leading House ZHAW,	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft, Mitglied: Schweizerischer	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Gesellschaft für Perinatale Medizin, Schweizerischer Hebammenverband, Berufsverband Schweizer Stillberaterinnen, Klinik für Frauenheilkunde Geburtshaus Marienhaus Klinikum Neuwied		Verein Thurgauer Hebammen, Gesundheitsförderung Schweiz, Verein Familystart Zürich, Schweizerischer Nationalfonds		Hebammenverband, Mitglied: Berufsverband Schweizer Stillberaterinnen, Mitglied: QMNC Research Alliance, Mitglied: AWMF Leitlinie Stilldauer und Interventionen zur Stillförderung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Geburtsbetreuung, vaginale Geburt nach Kaiserschnitt, Versorgungsgarantie Wochenbett, Wissenschaftliche Tätigkeit: Still- und Laktationsberatung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ZHAW Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, MSc Hebammen	
Hayward, Aurelia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutscher Hebammen Verband	keine
Prof. Dr. Helmer, Hanns	Ferring Arzneimittel GmbH	Nein	Nein	Nein	Fa. Norgine	Nein	Mitglied: OEGGG, DGGG, ÖGfPPM, DGPGM, PREBIC, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen zum Gebiet der Frühgeburt, Wissenschaftliche Tätigkeit: Alle klinischen Aspekte der Geburtsmedizin	Gutachtertätigkeit: Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit (Traktocile) (moderat), Stimmhaltung
Prof. Dr. Herting, Egbert	Dräger	Nein	Dräger, Chiesi, Pfizer, Milupa, AbbVie	Nein	Chiesi	Nein	Mitglied: DGKJ, DGPM, GNPI, GPP, DGPI, DFG-Fachvertreter, Wissenschaftlicher Beirat BÄK irreversibler Hirnfunktionsausfall, Wissenschaftliche Tätigkeit: Surfactanttherapie, neonatale Infektionen, Wissenschaftliche	Surfactanttherapie, invasive Beatmung (moderat), Stimmhaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Neonatologie, Pädiatr. Intensivmedizin, Infektiologie, allgemeine Pädiatrie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Organisator von Kongressen und Symposien, Kongresspräsident von Jahrestagungen der Deutschen und der Norddeutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (Unterstützung durch diverse Firmen)	
Prof. Dr. med. Hoopmann, Markus	Nein	Nein	Weiterbildungsinstitut für Medizinberufe Philips Healthcare GE Healthcare Roche	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ARGUS DGGG DEGUM BVF, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pränataldiagnostik und gynäkologische Sonographie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: siehe oben	keine
Prof. Dr. Dr. h.c. Hoyme, Udo	Lizenzinhaber	Mitgliedschaft RKI ART, IQTIG "Wundinfektionen", AWMF AK "Krankenhaushygiene"	DGGG	Nein	Frühgeburtenvermeidungs-Aktion der Landesregierung Thüringen	pH EcoCare Merete, Berlin s.o.	Nein	Ph-Messung in der Schwangerschaft (Lizenzgebühr) (hoch), Ausschluss von Beratung
Prof. Dr. Hösli, Irene	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied SGGGG Mitglied Qualitätssicherungskommission SGGG Mitglied SAPP Mitglied AFMM Ethikkommission Nordwestschweiz	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Nationale Ethikkommission, Wissenschaftliche Tätigkeit: Biomarker Frühgeburt Gestationsdiabetes Patient blood management Einleitung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Betreuung Perinatalzentrum als Chefärztin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Simulationskurse geburtshilfliche Notfälle	
PD Dr. Kunze, Mirjam	Nein	Nein	mehrere Vorträge bei unterschiedlichen Veranstaltungen z.B. 2021 8to8 goes 9to5 Intensivkurs Pränatal- und Geburtsmedizin DGPM- keine Vergütung	Nein	z.B. Mitarbeit CRONOS Zytokinbestimmung bei Patientinnen mit PPROM Milenia Biotec GmbH	Nein	Mitglied: DGGG DGPM AGG Degum, Wissenschaftliche Tätigkeit: Frühgeburt PPROM, Triple I, FIRS Infektionen in der Schwangerschaft, geburtshilfliche Infektiologie Cerclage, Pessar , Wissenschaftliche Tätigkeit: Geburtshilfe Hochrisiko-Geburtshilfe Frühgeburt, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Interne Fortbildungen Perinatalfortbildungen der Klinik , Persönliche Beziehung: nein	Zytokinbestimmung bei vorzeitigem Blasensprung - keine Vergütung (keine), keine
Prof. Dr. Kuon, Ruben	Besins Healthcare Germany GmbH	-	ESHRE, DGGG, SMG/SGRM, BFV, DVR, DGPGM,	Publikationen in nationalen und	DRKS00014965, Erleben von und Umgang mit wiederholten	-	Mitglied: DGGG, ESHRE, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prävention der Früh- und Fehlgeburt,	Progesteron bei Frühgeburt (moderat), Stimmhaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Medizinische Universität Innsbruck, Besins Healthcare Germany GmbH, Shire Deutschland GmbH, Perinatalzentrum Hannover, Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik Leipzig IVF Saar, Klinikum Osnabrück, Marienhaus Klinikum Neuwied	internationalen Journals, > 20	Fehlgeburten bei Frauen und ihren Partnern		Reproduktionsimmunologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fertilitätsmedizin, Gyn. Endokrinologie, Fehlgeburtensprechstunde, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: - , Persönliche Beziehung: -	
Prof. Dr. Kyvernitakis, Jannis	Nein	Nein	Nein	Nein	Pregnoia	Nein	Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Hamburg school of Ultrasound in obstetrics and Gynecology	Messung Zervixkonsistenz (moderat), Stimmenthaltung
Dr. Luetje, Wolf	Nein	Nein	IBCLC, Nestle, Thieme	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Präsident der DGPF, Wissenschaftliche Tätigkeit: Begleitung Dr-arbeit Geburtsvorbereitung für Männer , Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitung Level 4 Haus Geburtshilfe	Nestle - Säuglingsnahrung (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Mader, Silke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Member of the Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							<p>GNPI, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kostenzer J et al. (2021). Zero separation: infant and family-centred developmental care in times of COVID-19. The Lancet Child and Adolescent Health. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00340-0</p> <p>, Wissenschaftliche Tätigkeit: Navarro Alonso JA et al. (2021). RSV: perspectives to strengthen the need for protection in all infants. Emerg Themes Epidemiol; 18(1):15. https://doi:10.1186/s12982-021-00104-5, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kostenzer J et al. (2021). Neonatal care during the COVID-19 pandemic – a global survey of parents’ experiences regarding infant and family-centred developmental care. EclinicalMedicine. 39:101056. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101056, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fügenschuh S et al. (2021). A call for zero separation – restrictive policies and their impact on neonatal care in light of COVID-19. Infant; 17(3). www.infantjournal.co.uk/journal_article.html?id=7217, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fügenschuh S et al. (2021). Maßnahmen und praktische Tipps zur Verbesserung der</p>	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							<p>parenteralen Ernährung bei Früh- und kranken Neugeborenen. Kinderkrankenschwester; 8. www.kinderkrankenschwester.eu, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hoffmann J et al. (2021). Parenterale Ernährung bei Früh- und kranken Neugeborenen – Ergebnisse einer Umfrage zu Barrieren in der klinischen Anwendung. Kinderkrankenschwester; 7:195-197. www.kinderkrankenschwester.eu, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lindacher V, Altebaeumer P, Marlow N, Matthaeus V, Straszewski IN, Thiele N, Pfeil JM, Zimmermann LJI, Mader S (2020). European Standards of Care for Newborn Health—A project protocol. Acta Paediatrica, 1–6., Wissenschaftliche Tätigkeit: Zimmermann LJI, Kostenzer J, Mader S (2020). Tackling bronchopulmonary dysplasia (BPD) to improve preterm health – A call for family-centred care at World Prematurity Day 2020. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 319(5), L867-L870., Wissenschaftliche Tätigkeit: Koletzko B, Bergmann K, Thomas Brenna J, Calder P, Campoy C, Tom Clandinin M, Colombo J,</p>	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Daly M, Decsi T, Demmelmair H, Domellöf M, FidlerMis N, Gonzalez-Casanova I, van Goudoever JB, Hadjipanayis A, Hernell O, Lapillonne A, Mader S, Martin CR, Matthäus V et al. (2019), Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. The American Journal of Clinical Nutrition, 111(1), 10-16., Wissenschaftliche Tätigkeit: Oehmke F, Lauer T, Baecker J, Mader S, Soydan N, Born T, Brumhard M, Dettmeyer R, Staszewski S, Heinemann T, Kilian U, Sarikaya Y, Kress H, Tinneberg H-R, Bilgin Y, Zimmer K-P, Ehrhardt H (2019). Ethical, Legal, and Religious Aspects at the Border of Viability. Frontiers in Pediatrics, 7, 175., Wissenschaftliche Tätigkeit: Thiele N, Walz JM, Lindacher V, Mader S, Greisen G, on behalf of the EFCNI Parents Advisory Board (2019). Parental views on the principles for cluster randomised trials involving neonates and infants. Acta Paediatrica, 108(5), 789-791.	
Prof. Dr. Maul, Holger	Nein	Nein	CSL Behring, ITF Pharma,	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Verband Leitender Krankenhausärzte Deutschlands	Dopplersonografie (moderat), Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			KADE Pharma, Amedes				e.V. (Vizepräsident und Landesvorsitzender Hamburg), Wissenschaftliche Tätigkeit: (Prävention der) Frühgeburt, (früher) vorzeitiger Blasensprung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Geburtseinleitung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Präeklampsie(-Prävention), Wissenschaftliche Tätigkeit: Geburtshilfe und Perinatalmedizin inkl. Pränataldiagnostik, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kreißsaal Intensiv (1x jährlich stattfindende Veranstaltung) Organisation: J. Eickeler, Düsseldorf, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Perinatologie und Geburtshilfe von 8 bis 8 - Kompaktupdate (1x jährlich stattfindende Veranstaltung) Organisation: J. Eickeler, Düsseldorf, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Hamburger Update Gynäkologie und Geburtshilfe (1x jährlich stattfindende Veranstaltung) Organisation: J. Eickeler, Düsseldorf, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Dopplergrund-, Aufbau- und Abschlusskurs (3 Wochenenden im Jahr) Organisation: WfM Ultraschall, Buxtehude, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Hamburg School of Ultrasound in Obstetrics and	Progesteron zur Vermeidung der Frühgeburt, Text zur Beurteilung des Vaginalkeimspektrums (gering), Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Gynecology (1x im Quartal stattfindende Veranstaltung) Organisation: Asklepios Fortbildungsakademie	
Prof. Dr. Mendling, Werner	none	Chemical works of Gedeon Richter Plc. Budapest, ProFem GmbH Wien, PhagoMed Biopharma GmbH Wien, Bayer Consumer Care AG, Basel, Abbott Molecular, Des Plaines, USA, Bioclin Delft, NL, Medinova S.A. Zürich, Scynexis Inc. New Jersey, USA, Sanavita Pharmaceuticals GmbH Hamburg, Dr. August Wolff GmbH Co. KG, Bielefeld, Ardo Medical GmbH Oberpfaffenhofen, Identimed GmbH, Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH Berlin	Aristo Pharma GmbH Berlin, Bayer Consumer Care AG Basel, Bayer Pharma GmbH Leverkusen, Dialog- Service GmbH, ECM GmbH Köln, FomF GmbH Hofheim, Das Fortbildungskolleg...mbH München, MCI Deutschland gmbH München, Medinova S.A. Zürich, Organon Healthcare GmbH München, Pierre Fabre GmbH Freiburg, Time Change GmbH Berlin	IMVZ institut für Mikroökologie, Herborn	Pierre Fabre GmbH freiburg	none	Mitglied: Chair of the Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe, Mitglied: Member of the Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG), Mitglied: Member of the Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMyKG), Mitglied: Member of the Deutsche STIGesellschaft (DSTIG), Mitglied: Board Member of the International Society of Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology (ISIDOG), Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäkologische Infektiologie, Mykologie, sexuell übertragbare Infektionen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäkologische Infektionen, vulvovaginale Hauterkrankungen, Vulvodynie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: none, Persönliche Beziehung: no	Diagnostik und Therapie bakterielle Vaginose Beratungstätigkeit (moderat), Stimmhaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Mitschdörfer, Barbara	Chiesi GmbH , AbbVie Deutschland GmbH , Kreienbaum Neoscience GmbH , GlaxoSmithKline , Medela GmbH , Milupa GmbH , Pfizer GmbH , Nein	Nein	Dräger Medical Deutschland GmbH	Nein	PRIMAL-Studie	Nein	Nein	Berater/Gutachtertätigkeit surfactanttherapie, Lagerung Frühgeborene, Milchpumpen, Säuglingsnahrung (moderat), Stimmenthaltung
Dr. med. Nothacker, Monika	Nein	1. Versorgungsforschungsprojekt "ZWEIT" (Relevanz von Zweitmeinungen) keine Vergütung 2. Versorgungsforschungsprojekt INDIQ (Messung von Indikationsqualität aus Routinedaten - Vergütung wie angegeben 3. Steuergruppe Nationaler Krebsplan keine Vergütung, IQTIG	Berlin School of Public Health	Nein	Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Netzwerk Universitätsmedizin , BMG	nein	Mitglied: - Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (Mitglied) - Deutsche Krebsgesellschaft (Mitglied bis 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (Mitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien. Priorisierung von Leitlinienempfehlungen (Gemeinsam Klug Entscheiden), Qualitätsindikatoren , Wissenschaftliche Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitlinienseminare für Leitlinienentwickler/-berater im Rahmen des Curriculums für Leitlinienberater der AWMF 1-3/Jahr, Persönliche Beziehung: nein	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. Olbertz, Dirk	Schlichtungsstelle für Arzthaftpflichtfragen der norddeutschen Ärztekammern ,Sozialgericht Leipzig, Landgericht Berlin, Landgericht Hamburg, Staatsanwaltschaft Hamburg, RA Hügel in Basel, RA Heynemann in Berlin, Fa. periZert GmbH	Fa. periZert GmbH, m:con GmbH	AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, Kinderzentrum Mecklenburg, Marienhaus Klinikum Neuwied, BVKJ e.V. , Nestlé GmbH, Event lab GmbH, Jörg Eichler , Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift	Thieme-verlag	Ardeypharm GmbH	Nein	Mitglied: Vorsitzender AG Neonatologie Mecklenburg-Vorpommern, Vorstandsmitglied der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin GNPI, Mitglied der DGKJ, DGPM, BVKJ, DGSM, DEGUM, AAP, Wissenschaftliche Tätigkeit: Somatische Klassifikation Neugeborener, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neonatologie	Zertifizierung von Perinatalzentren - Berater-/Gutachtertätigkeit (moderat), Stimmenthaltung
Ramsell, Andrea	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine
Prof. Dr. Rath, Werner	keine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: Tololyse, postpartale Blutungen. Müttersterblichkeit, Wissenschaftliche Tätigkeit: Emeritus, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Intensivseminar Geburtshilfe Aachen Sylter Fortbildungstage, Persönliche Beziehung: keine	keine
Prof. Dr. Roll, Claudia	Nein	Nein	Vortragstätigkeit für die Firma Chiesi,	Thieme Verlag, Buchbeitrag	Teilnahme an der GNN (Deutsches Frühgeborenen	Nein	Mitglied: DGPM (Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin), Vorstandsmitglied;	Surfactantgabe (gering), Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Vortragstätigkeit WfM (Intensivkurs für Pränatal und Geburtsmedizin); 1 x pro Jahr		Netzwerk) Studie		GNPI (Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin), Mitglied; DGKJ (Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde), Mitglied; ESPR (European Society for Pediatric Research), Mitglied; Wissenschaftliche Tätigkeit: Teilnahme in Multizenterstudien, Teilnahme an Beobachtungsstudien, Publikationen zu eigenen Kohorten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neonatologie und pädiatrischer Intensivmedizin, Schlafmedizin	
PD Dr. med. Schlembach, Dietmar	Nein	ROCHE	Jenapharm, Weiterbildungsinstitut für Medizinberufe, CSL Behring, GE Healthcare, ROCHE Diagnostics, Milupa, Jenapharm, Hexal, CSL Behring	Nein	Universität Jena (DFG)	Nein	Mitglied: DGGG: Dt. Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Mitglied im Vorstand der DGGG der AG Geburtshilfe und Pränatalmedizin) (zeitweilig Vorstandsmitglied), Mitglied: DGPGM: Dt. Gesellschaft für Pränatale Medizin und Geburtshilfe (Vorstandsmitglied), Mitglied: DGPM: Dt. Gesellschaft für Perinatale Medizin (Mitglied), Mitglied: DEGUM: Dt. Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (Mitglied), Mitglied: EFCNI: European Foundation for the Care of the Newborn Infant (Vorsitzender des Aufsichtsrates), Wissenschaftliche Tätigkeit:	Präeklampsiediagnostik, Säuglingsnahrung (gering), Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Schwangerschaftskomplikationen, Geburtshilfe, Pränatalmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schwangerschaftskomplikationen, Geburtshilfe, Pränatalmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Koordinator AWMF-LL 015/063, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Koordinator AWMF-LL 015/018, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Durchführung Kurs Dopplersonografie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Veranstalter Dt.-Österreichisches Pränatalsymposium, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildung: Herausforderungen in der Geburtshilfe (alle 2 Jahre)	
Prof. Dr. Schleussner, Ekkehard	Besins Healthcare Germany GmbH	PeriZert GmbH, Nationales Gesundheitsziel "Gesundheit rund um die Geburt"	JENAPHARM GMBH CO. KG, Frauenärztliche Bundesakademie GmbH Karin Huettmeyer	Nein	Humana GmbH	Thüringer Kursreihe für Dopplersonografie GBR	Mitglied: DGPM - Präsident DGPGM - wissenschaftlicher Beirat MGFG - Past-Präsident im Vorstand DGPGF - wissenschaftlicher Beirat Landesärztekammer Thüringen - Qualitätssicherung: Vorsitzende der Fachgruppe Geburtshilfe und Frauenheilkunde Landesärztekammer Thüringen - Weiterbildungsausschuss Mitgliedschaften in DGGG, BVF, DEGUM, AGG, IPPNW, Ärzte ohne Grenzen , Wissenschaftliche Tätigkeit: Frühgeburt, Pränatale Diagnostik, Habituelle Abortneigung,	Dopplersonografie, Zertifizierung von Perinatalzentren (moderat), Stimmhaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Thrombophilie und Autoimmunerkrankungen in der Schwangerschaft, Mikrobiom der Frau, Plazenta-Erkrankungen u.a. mehr als 190 peer-review Publikationen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Geburtshilfe, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Thüringer Kursreihe Dopplersonographie GBR - Ultraschallfortbildungen, Persönliche Beziehung: nein	
Prof. Dr. Schütz, Florian	Nein	Eisai Molecular Health MSD Novartis Deutschland GmbH Onkowissen Pierre Fabre Roche Pharma	Amgen AstraZeneca GmbH Novartis Deutschland GmbH OnkoZert GmbH Pfizer Pharma Pierre Fabre Roche Pharma	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Deutsche Osteonkologische Gesellschaft e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Editorial Board Breast Care, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leiter Perinatalzentrum Level 1 Speyer	keine
Prof. Dr. Seifert-Klauss, Vanadin	Amgen, Gedeon Richter	SEF (Stiftung Endometriose Forschung), Sektion Reproduktionsbiologie und -medizin der Dt. Gesellschaft für Endokrinologie(DGE), Deutsche Menopausen-Gesellschaft (DMG)	Besins Healthcare	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Endokrinologie der Reproduktion, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderwunsch-Beratung; Hormonsprechstunde; gynäkologische Ambulanz, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Organisatorin Intensivkurs Endokrinologie (IKE) der Dt. Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) im Jahr 2020, Beteiligung	Progesteron bei Frühgeburt (gering), Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							an Fort-/Ausbildung: Ko-Kongress-Präsidentin DMG-Kongress 2019	
Prof. Dr. Stubert, Johannes	Nein	Nein	Astra Zeneca Roche	Nein	UFK Jena	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Forschungsprojekt zur Identifikation prädiktiver Parameter bei drohender Frühgeburt	keine
Prof. Dr. Surbek, Daniel	Nein	Ferring, Vifor, Novo Nordisk	Ferring, Vifor, Parsagen	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorstand SGGG Qualitätskommission, Wissenschaftliche Tätigkeit: Frühgeburt, Wissenschaftliche Tätigkeit: Frühgeburt Patientinnenbetreuung als Chefarzt	Biomarker Frühgeburt (gering), Limitierung von Leitungsfunktion

V. Qualitätsindikatoren

Ziel der Leitlinie ist eine optimierte Betreuung von Patientinnen mit drohender Frühgeburt im ambulanten wie im stationären Versorgungssektor. Die Umsetzung kann anhand der Senkung der Frühgeburtenrate und der Reduktion der perinatalen bzw. neonatalen Morbidität und Mortalität gemessen werden, ebenso an der Verbesserung der psychomotorischen und kognitiven Entwicklung frühgeborener Kinder.

1 Definition und Epidemiologie

Konsensbasiertes Statement 1.S1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Frühgeburt ist definiert als Entbindung vor 37+0 SSW. Sie trägt wesentlich zur perinatalen Morbidität und Mortalität bei.

Die Frühgeburt ist definiert als eine Geburt vor abgeschlossenen 37 SSW. Die Grenze der Lebensfähigkeit wird länder- und kulturabhängig unterschiedlich konsentiert. Für Deutschland verweisen wir auf die Leitlinie „Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit 024-019“ [8]. Die Frühgeburt trägt wesentlich zur perinatalen Morbidität und Mortalität bei. Jährlich sterben weltweit 965.000 frühgeborene Kinder in der Neonatalperiode und weitere 125.000 in den ersten 5 Lebensjahren infolge einer Frühgeburt. In Deutschland betrug die perinatale Mortalität im Jahr 2020 für Kinder < 28 SSW 35.32 %. Sie ist damit fast 300-mal so hoch wie die reifgeborener Kinder (0.13 %). Auch Kinder zwischen 28 und 31 SSW bzw. 32 und 36 SSW sind mit einer perinatalen Mortalität von 7.93 % und 1.62 % immer noch sehr gefährdet [1]. Die überlebenden Kinder, insbesondere die extrem Frühgeborenen vor 28 SSW, sind zum Teil schwer beeinträchtigt durch zerebrale Schäden, respiratorische Störungen, Visus- und Hörverluste, die weitere Entwicklungsstörungen nach sich ziehen. Allein die unmittelbaren Kosten für die neonatologische Versorgung eines extrem frühgeborenen Kindes werden derzeit auf mindestens 100.000 Euro beziffert. Die Folgekosten, die aus einer möglicherweise lebenslangen Behinderung resultieren, übersteigen diesen Betrag allerdings um ein Vielfaches, ganz zu schweigen von der enormen psychosozialen Belastung, die auf den betroffenen Familien ruht. Die Frühgeburt ist einer der Hauptrisikofaktor für disability-adjusted life years (verlorene Jahre aufgrund von Krankheit, Behinderung oder frühem Tod) [3].

Konsensbasiertes Statement 1.S2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Frühgeburtenrate in Deutschland betrug 2020 8.0 %. Sie liegt in Europa zwischen 5.4 und 12.0 %.

Die Frühgeburtenrate < 37 SSW in Deutschland liegt seit 2008 stabil um 8 %. Im Jahr 2020 betrug sie 8.0 % [1]. In Österreich lag sie 2020 bei 7.2 % [9] und in der Schweiz

2020 bei 6.4 % [10]. Die höchste Frühgeburtenrate hat Zypern mit 12.0 % (Abbildung 2). Die geringste Frühgeburtenrate weist Litauen mit 5.4 % auf [2]. Woher diese Unterschiede resultieren, bleibt letztendlich unklar. Sicherlich wird die untere Grenze der Überlebensfähigkeit extrem unreif geborener Kinder in verschiedenen Ländern sehr unterschiedlich definiert und dokumentiert. Möglicherweise spielt aber auch das unterschiedliche Niveau der medizinischen Versorgungsqualität eine Rolle. So konnte in Portugal durch eine Strukturreform im Jahr 1989 mit Schließung aller Abteilungen unter 1500 Geburten die Mortalität der Frühgeborenen deutlich gesenkt werden. Allerdings stieg die Frühgeburtenrate in den folgenden Jahren an. Es ist nicht ausgeschlossen, daß durch die Verbesserung der Versorgungsqualität nun mehr Kinder überleben und in das Frühgeburtenregister Einzug finden, die vorher so gar nicht erfasst worden wären [2].

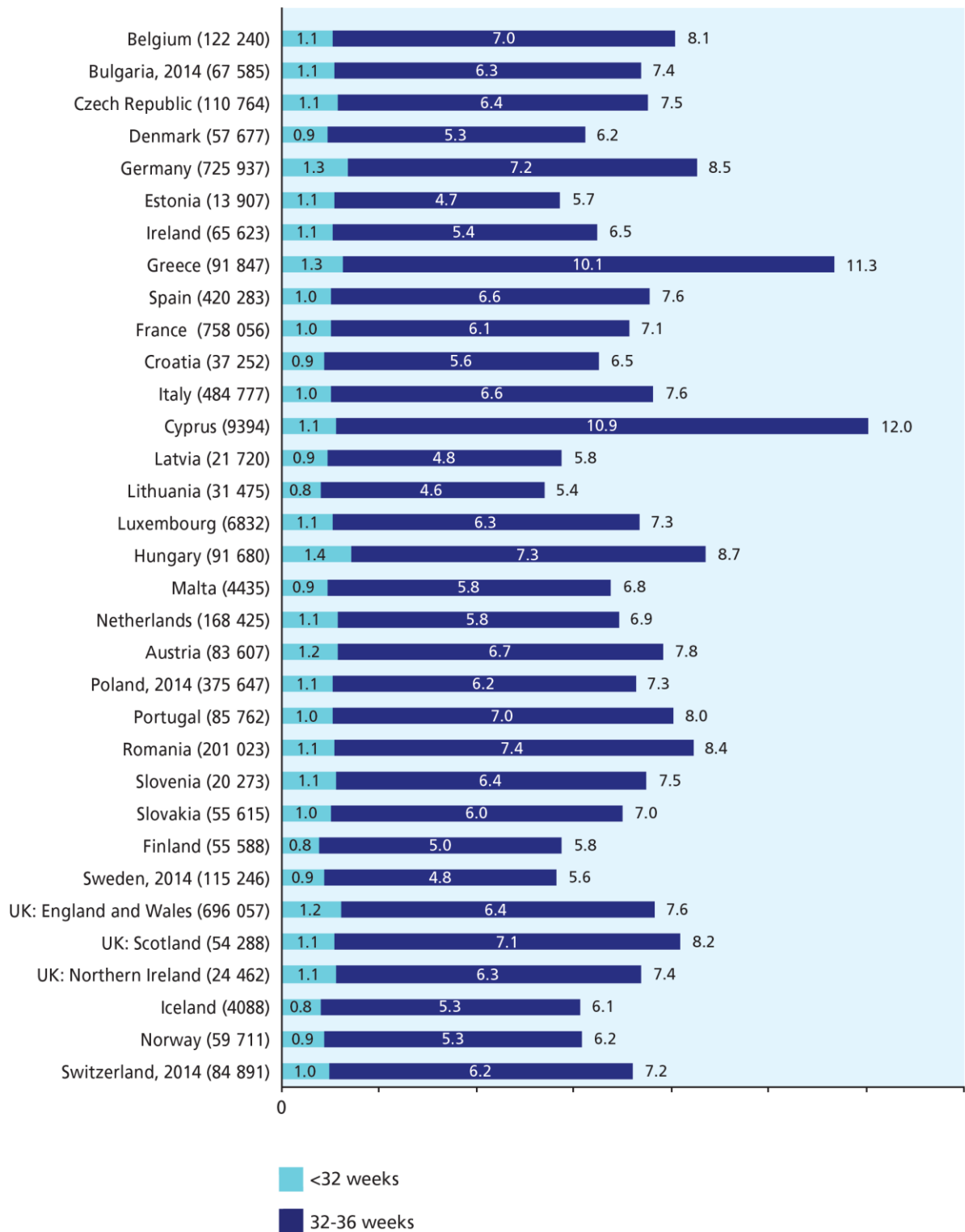


Abbildung 2 The European Health Report 2015 [2]

2 Ätiologie

Konsensbasiertes Statement 2.S3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Etwa zwei Drittel aller Frühgeburten sind die Folge vorzeitiger Wehentätigkeit mit oder ohne frühen vorzeitigen Blasensprung (spontane Frühgeburten).

Etwa zwei Drittel aller Frühgeburten sind die Folge vorzeitiger Wehentätigkeit mit oder ohne frühen vorzeitigen Blasensprung, der Rest ist aufgrund mütterlicher oder fetaler Ursachen, wie beispielsweise einer exazerbierenden Präeklampsie oder drohender intrauteriner Hypoxie, medizinisch indiziert [11]. Die Ätiologie dieser Erkrankungen wird in anderen Leitlinien abgehandelt und sollen hier nicht vertieft werden.

Konsensbasiertes Statement 2.S4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Ätiologie der spontanen Frühgeburt ist multifaktoriell. Verschiedene pathophysiologische Signalwege aktivieren einen gemeinsamen Wirkmechanismus („common pathway“), der sich klinisch in vorzeitiger Wehentätigkeit und Eröffnung des Muttermundes äußert.

Die vorzeitige Wehentätigkeit wird heutzutage als ein Syndrom verstanden, dem verschiedene pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen [11]. Lange Zeit hatte die These bestand, vorzeitige Wehentätigkeit gleiche der Wehentätigkeit am Termin, nur setze sie sehr viel früher ein. Dies ist nur zu verständlich, da die klinisch wahrnehmbaren Symptome wie uterine Kontraktilität, zervikale Dilatation und Blasensprung von außen betrachtet identisch sind.

Wehentätigkeit ist die Folge einer Aktivierung des Myometriums, das sich im Ruhezustand befindet. Dabei spielt der Übergang von einem anti-inflammatorischen zu einem pro-inflammatorischen Zustand mit der Freisetzung verschiedenster Chemokine (Interleukin-1, Interleukin-6 und Interleukin-8) sowie kontraktionsassoziiierter Proteine (Oxytozin Rezeptor, Connexin 43, Prostaglandin-Rezeptor) eine wesentliche Rolle (Abbildung 3) [11]. Progesteron hält das Myometrium im Ruhezustand, indem es die Expression dieser Gene supprimiert. Eine gesteigerte Expression der microRNA-200 (miR-200) Familie am Termin hebt diese Blockade auf und fördert den Abbau von Progesteron [12]. Die Zervixreifung als Voraussetzung für eine Muttermundseröffnung

resultiert aus einer Aktivierung extrazellulärer Matrixproteinasen, die zu einer Degradation des Kollagens, einer Zunahme der Hyaluronsäure und des Wassergehaltes führen. Daraus resultiert eine Auflockerung des zervikalen Bindegewebes und eine veränderte Immunabwehr [13,14]. Weitere biochemische Prozesse in der zervixnahen Dezidua und den Eihäuten sind die Voraussetzung für einen Blasensprung und die postpartale Ablösung dieser Strukturen vom Myometrium. Dazu zählen die Expression von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), IL-1 und Metalloproteinasen, der Abbau extrazellulärer Matrixkomponenten und die Apoptose[15].

Derzeit wird die Wehentätigkeit am Termin als eine physiologische Aktivierung der soeben dargestellten Mechanismen (common pathway) verstanden, während bei der vorzeitigen Wehentätigkeit verschiedene pathophysiologische Faktoren eine oder mehrere Stränge dieses common pathways in Gang zu setzen scheinen (Abbildung 3). Dieses Modell hat entscheidenden Einfluß auf die Diagnose, Therapie und Prävention vorzeitiger Wehentätigkeit. Was geschieht, wenn nur Teilaspekte ins Auge gefasst werden, zeigen die frustranen Anstrengungen in klinischer und translationaler Forschung, der uterinen Kontraktibilität als Voraussetzung für eine Frühgeburt zu begegnen. So wurde eine ganze Reihe von sogenannten Tokolytika entwickelt mit dem Ziel, das Myometrium zu relaxieren. Jedoch gelang es damit nicht die Prävalenz der Frühgeburt zu senken. Der einzige meßbare Vorteil ist die Schaffung eines 48-Stunden Fensters, um die Applikation antenataler Steroide und eine Verlegung in ein Perinatalzentrum zu gewährleisten. Tokolytika behandeln offenbar nur Symptome der Frühgeburt, nicht jedoch deren Ursache [11].

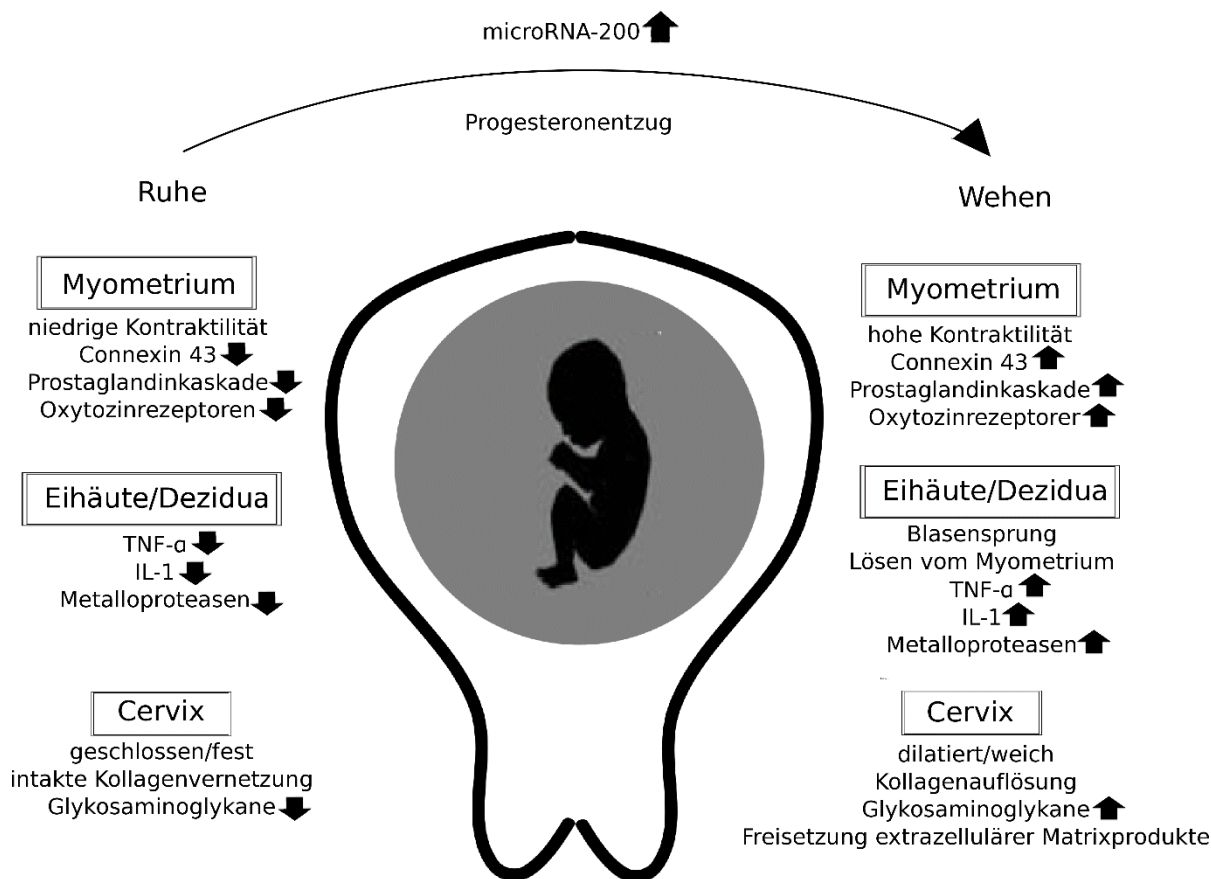


Abbildung 3 Common pathway der Wehentätigkeit [16]

Konsensbasiertes Statement 2.S5	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Frühgeburt kann mit einer bakteriell induzierten Inflammation, dezidualen Blutung, vaskulären Erkrankungen, dezidualen Seneszenz, gestörten materno-fetale Immuntoleranz, einem „funktionellen Progesteronentzug“ oder einer Überdehnung des Myometriums assoziiert sein.	

Die pathophysiologischen Faktoren, die gegenwärtig in Zusammenhang mit einer Frühgeburt diskutiert werden, sind in Abbildung 4 dargestellt. Ursächlich konnte von diesen bisher nur die intraamniotische Infektion der Frühgeburt zugeordnet werden, für alle anderen bestehen lediglich Assoziationsstudien.

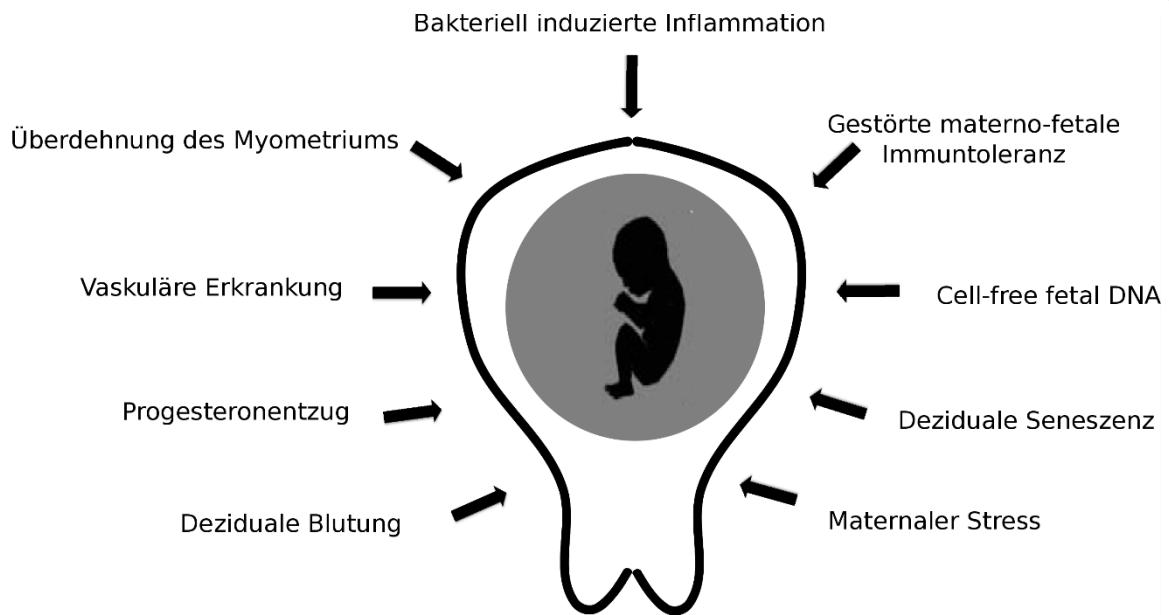


Abbildung 4 Pathophysiologische Faktoren einer Frühgeburt [16]

2.1 Bakterielle Inflammation

Bei einem Viertel aller Frühgeburten wird eine intraamniotische Infektion nachgewiesen, die oftmals subklinisch abläuft [17]. Mikroorganismen, die im Fruchtwasser detektiert werden, gleichen in der Regel denen im unteren Genitaltrakt, so daß eine Aszension als Ursache für die Infektion naheliegt. Aber auch Bakterien, die bei einer Peridontitis nachgewiesen wurden, befanden sich gleichzeitig im Fruchtwasser. Das macht auch einen hämatogenen Transfer mit placentarer Passage wahrscheinlich [18]. Vorzeitige Wehentätigkeit infolge einer Infektion wird durch einen inflammatorischen Prozess verursacht. Mikroorganismen werden dabei vom innatem Immunsystem mittels Toll-like Rezeptoren erkannt, die die Produktion von Chemokinen (IL-8 und C-C motif ligand 2(CCL2)), Zytokinen (IL-1 β und TNF- α), Prostaglandinen und Proteasen befördern und damit den common pathway aktivieren [19] (Abbildung 5).

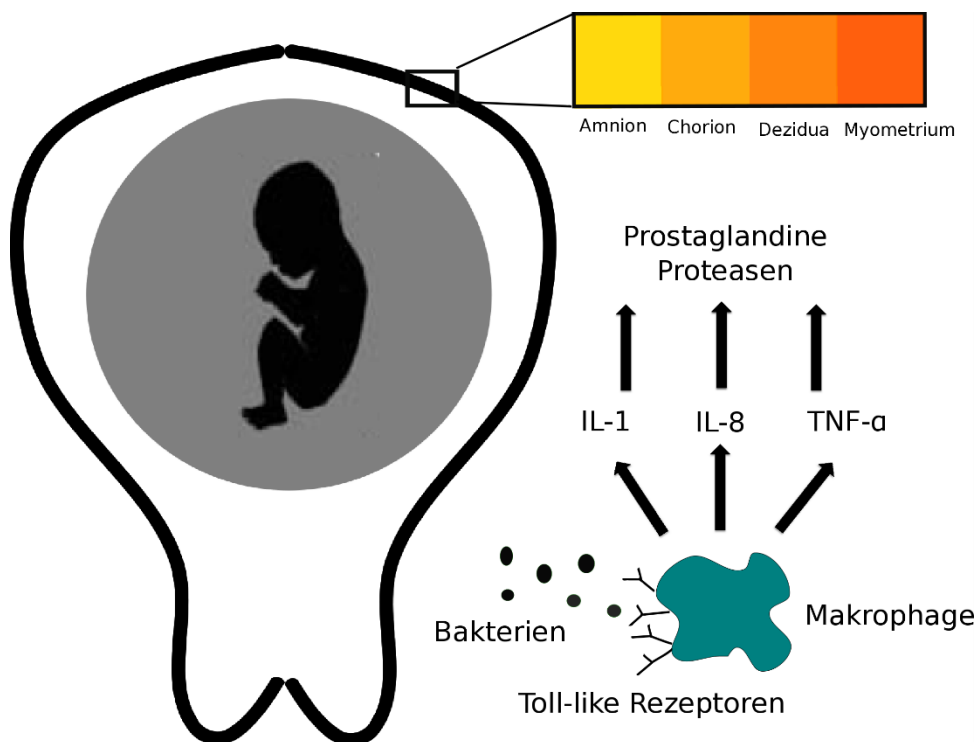


Abbildung 5 Bakteriell-induzierte Inflammation [16]

In 30 % der Fälle werden die Bakterien auch in der fetalen Zirkulation nachgewiesen. Sie verursachen dort ein sogenanntes FIRS (fetal inflammatory response syndrom). Dies kann einzelne Organe wie das Gehirn und die Lunge nachhaltig schädigen. Die Folge sind eine Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung oder auch eine bronchopulmonale Dysplasie. Nicht selten führt diese Inflammation aber auch zum Multiorganversagen. Die Langzeitfolgen frühgeborener Kinder resultieren also nicht nur aus der extremen Unreife, sondern auch aus zusätzlichen Insulten, wie beispielsweise der Inflammation. Deren Suppression mit antiinflammatorischen Agentien könnte ein aussichtsreicher Therapieansatz sein [20].

Aus evolutionsbiologischer Sicht scheint die vorzeitige Wehentätigkeit bei Infektion einen Überlebensvorteil zu bieten, denn sie erlaubt der betroffenen Frau infiziertes Gewebe auszustoßen und damit ihre reproduktive Kompetenz zu bewahren. Es ist sehr erstaunlich, daß die molekularen Mechanismen, die in primitiven Mehrzellern der Infektabwehr dienen, offenbar im Rahmen der Evolution konserviert wurden und bei lebendgebärenden Spezies die Geburt induzieren. Allerdings ist im pathologischen Fall der Preis dafür die Frühgeburt.

Die erstaunliche Frage ist jedoch, wieso bei vielen Frauen eine bakterielle Vaginose beobachtet wird, jedoch nur wenige eine aufsteigende Infektion entwickeln. Trotz zahlreicher Versuche konnte mit verschiedensten antibiotischen Strategien die Prävalenz der Frühgeburt nicht signifikant reduziert werden. Offenbar spielen hier nicht

nur Umweltfaktoren eine Rolle, viel entscheidender scheint die genetische Disposition zu sein. So kommt in diesem Zusammenhang wohl einem Polymorphismus in der Promotorregion von TNF- α eine wesentliche Rolle zu [21].

Obwohl lange Zeit angenommen wurde, daß die materno-fetale Trennschicht steril ist, konnten Bakterien und Viren bereits im ersten und zweiten Trimenon in der Dezidua nachgewiesen werden. Mittels moderner Sequenziertechniken wurden Unterschiede im Keimspektrum zwischen Frauen mit früh- und reifgeborenen Kindern beobachtet [22]. Inwieweit hier ein kausaler Zusammenhang und damit auch eine Therapieoption bestehen, bleibt abzuwarten.

2.2 Deziduale Blutung und vaskuläre Erkrankungen

Ein Teil der Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit blutet vaginal als Ausdruck einer Dysregulation der dezidualen Hämostase. Thrombin, das bei einer dezidualen Blutung freigesetzt wird, kann das Myometrium aktivieren und die extrazelluläre Matrix in den Eihäuten abbauen. Die Folge davon ist ein vorzeitiger Blasensprung. Frauen, die vermehrt Thrombin produzieren, haben ein höheres Risiko für vorzeitige Wehentätigkeit [23].

Uterine Blutungen werden aber auch bei Gefäßschäden der Plazenta beobachtet. Zu Beginn der Schwangerschaft reduziert die Zytotrophoblastinvasion den Muskelanteil in den Gefäßwänden der uterinen Spiralarterien und senkt damit signifikant den Gefäßwiderstand. Die Folge ist eine verbesserte Durchblutung der Zottenbäume. Etwa 30 % der Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit haben plazentare Läsionen mit einer reduzierten Perfusion des maternalen Anteils der Plazenta. Bei einem ähnlich hohen Anteil wird eine fehlende Transformation der uterinen Spiralarterien beobachtet [24]. Bei diesen Frauen bleibt die Gefäßdilatation aus, ein pathophysiologisches Phänomen, das häufig mit einer Präeklampsie assoziiert ist. Ein pathologisches anti-angiogenes Profil, nachweisbar im maternalen Blutplasma (sVEGFR-1, sVEGFR-2, sEng and PlGF), das häufig einer Präeklampsie vorausgeht, kann auch bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit beobachtet werden, deren Plazenta Läsionen mit reduzierter Blutperfusion aufweist [25]. Zu erkennen, wieso manche dieser Frauen mit vaskulären Läsionen und pathologischem anti-angiogenem Profil eine Präeklampsie entwickeln, andere aber vorzeitige Wehentätigkeit, könnte helfen, die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen besser zu verstehen.

2.3 Deziduale Seneszenz

Die Seneszenz beschreibt den biologischen Alterungsprozess, bei dem alle menschlichen Zellen unter dem Einfluss von Stress und anderen physiologischen Signalen ihr Wachstum einstellen. Dieser Alterungsprozess verläuft je nach Organ zeitlich unterschiedlich ab. Sehr schnell ist er in der Plazenta, die lediglich eine Lebensdauer von ca. 280 Tagen hat. Der plazentaren Seneszenz wird eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Wehentätigkeit am Termin zugeschrieben [26].

Während die befruchtete Eizelle zum Cavum uteri wandert, transformiert das maternale Endometrium zur Dezidua, eine *conditio sine qua non* für eine erfolgreiche Implantation, Schwangerschaft und Geburt. Die Dezidualisation ist gekennzeichnet durch eine extensive Proliferation und Differenzierung uteriner Stroma- in Deziduazellen. Das Tumorsuppressor Protein p53 spielt dabei eine wichtige Rolle. Ist es deletiert, treten signifikante Implantationsstörungen auf. Die deziduale Seneszenz wird mit Implantationsstörungen, intrauterinem Fruchttod und Frühgeburt in Verbindung gebracht. In Mäusen führt eine Deletion des uterinen Trp53, das Gen, das für p53 kodiert, in 50 % der Fälle zur Frühgeburt [27]. Diese ist mit einer dezidualen Seneszenz assoziiert und gekennzeichnet durch erhöhte Spiegel an phosphoryliertem Akt und p21, einer gesteigerten Anfärbbarkeit für β -Galaktosidase, aber ohne Hinweis auf einen Progesteronentzug. Interessanterweise kann die durch Trp53 Deletion induzierte Frühgeburt durch die Gabe von selektiven COX2 Inhibitoren verhindert werden [27]. Deziduale Seneszenz wurde in der plazentaren Basalplatte von Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, aber nicht bei Termingeburt beobachtet [28]. Ob andere Mechanismen der Frühgeburt wie Infektion oder uterine Blutungen ebenso eine deziduale Seneszenz hervorrufen, ist im Moment unklar.

2.4 Gestörte maternale-fetale Immuntoleranz

Fetus und Plazenta exprimieren sowohl maternale als auch paternale Antigene und sind daher als Semi-Allograft zu betrachten. Eine intakte Immuntoleranz ist eine unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche Schwangerschaft. Ist sie gestört, treten Mechanismen in Gang, wie sie auch bei einer Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation zu beobachten sind. So geht eine chronische Chorioamnionitis, eine plazentare Läsion, die bei vielen Frauen mit später Frühgeburt auftritt, häufig mit einer maternalen T-Zell Infiltration und trophoblastären Apoptose einher [29]. Dabei kann eine maternale Sensibilisierung gegenüber fetalen leukozytären Antigenen nachgewiesen werden, ebenso eine vermehrte Ablagerung von Cd4 im Endothel der Nabelvene [30]. Auch eine systemische Inflammation beim Feten charakterisiert durch eine Überexpression von T-Zell Chemokinen (C-X-C motif ligand) wurde mit einer chronischen Chorioamnionitis in Verbindung gebracht. Eine Störung der materno-fetalen

Immuntoleranz könnte eine wesentliche Rolle bei der Genese vorzeitiger Wehen nach fetal-chirurgischen Eingriffen oder auch nach Stammzelltransplantation spielen, da hierbei eine erhöhte Anzahl maternaler T-Zellen in der fetalen Zirkulation auftritt [31].

2.5 Funktioneller Progesteronentzug

Progesteron ist ein Schlüsselhormon während der Schwangerschaft. Es beeinflusst alle Stationen des common pathway der Wehentätigkeit. Ein Entzug löst bei den meisten Spezies uterine Kontraktionen und eine Zervixdilatation aus. Beim Menschen wird ein „funktioneller Progesteronentzug“ diskutiert, der im wesentlichen durch einen Anstieg der Progesteron-Rezeptor A/B Ratio um das 2 – 3 fache und damit eine funktionelle Östrogenaktivierung durch eine gesteigerte Expression des Östrogenrezeptors α hervorgerufen wird [32]. Aber auch eine gesteigerte Expression der microRNA-200 (miR-200) Familie am Termin hebt die Wirkung von Progesteron auf [12] (Abbildung 6).

Progesteron wirkt als Transskriptionsfaktor über einen nukleären Rezeptor. Allerdings sind auch membranständige Bindungsstellen bekannt, die im Gegensatz zum nukleären Rezeptor eine schnelle Signalkaskade auslösen [33]. Progesteron entfaltet einen direkt tokolytischen Effekt am Myometrium. Es reduziert dabei die Expression von Proteinen, die für die Wehentätigkeit von essentieller Bedeutung sind, wie Connexin 43, das über die Bildung von gap-junctions eine Synchronisation der Wehen bewirkt, aber auch die Expression von Ca^{++} -Kanälen und Oxytozinrezeptoren [34] (Abbildung 6).

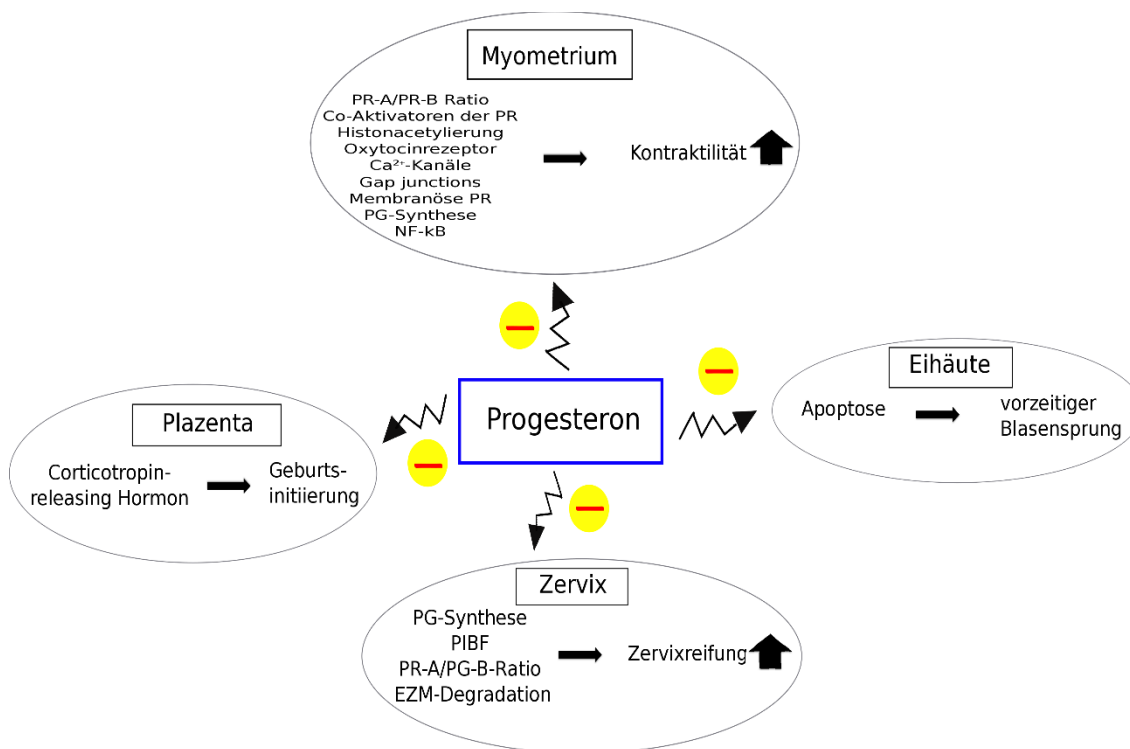


Abbildung 6 Wirkmechanismen von Progesteron. Abkürzungen: PR, Progesteronrezeptor; PG, Progesteron; PIBF, progesterone induced blocking factor; EZM, extrazelluläre Matrix [16]

Weiterhin konnte gezeigt werden, daß Progesteron Co-Aktivatoren der Progesteronrezeptoren (z.B. CREB) und die Histonacetylierung myometrialer Zellen verändert und so die Kontraktilität des Uterus sowie die Expression proinflammatorischer Zytokine beeinflusst [35,36]. Zudem führt Progesteron, unter anderem durch eine Produktion von PIBF (Progesterone induced blocking factor) zu einer Reduktion proinflammatorischer Zytokine (INF- γ , TNF- α , IL-2 u.a.) und inhibiert dadurch die Synthese von Prostaglandinen, die die uterine Kontraktilität fördern und die Zervixreifung beschleunigen [37]. In diesem proinflammatorischen Milieu steigt die Aktivität von NF- κ B, der Gegenspieler des Progesterons [36] (Abbildung 6).

Progesteron hemmt darüber hinaus die placentare Produktion von Corticotropin-releasing Hormon (CRH), der sogenannten „Uhr“ der Schwangerschaft. Bekanntermaßen verläuft bei Frauen mit Frühgeburt der CRH Anstieg während der Schwangerschaft steiler [36,38]. Progesteron inhibiert die Apoptose in den Eihäuten durch eine Suppression proinflammatorischer Zytokine und kann damit einen Blasensprung verhindern [39]. Ebenso vermindert es die Kollagendegradation in der Zervix und wirkt so einer Muttermundseröffnung entgegen [40]. Aus diesen verschiedensten Wirkmechanismen ergeben sich zahlreiche therapeutische Ansätze für Progesteron (Abbildung 6).

2.6 Überdehnung des Myometriums

Eine Überdehnung des Myometriums wird häufig als Ursache für das erhöhte Frühgeburtsrisiko bei Mehrlingsschwangerschaften oder bei Vorliegen eines Polyhydramnions gesehen. Bei Primaten konnten durch die Dilatation der Amnionhöhle mittels eingebrachter Ballons uterine Kontraktionen, vorzeitige Wehen und eine Inflammation ausgelöst werden, gekennzeichnet durch erhöhte maternale Plasmaspiegel von IL-1 β , TNF- α , IL-8 und IL-6. Auch am humanen Myometrium wurden nach Überdehnung derartige Reaktionen beobachtet [41].

2.7 Genetik der Frühgeburt

Mittlerweile liegen zahlreiche Studien vor, die einen genetischen Hintergrund der Frühgeburt nahelegen [42]. So haben Zwillingsstudien und die Analyse von Familienstambäumen gezeigt, daß ca. 30 - 40 % der Variationen in der Schwangerschaftsdauer auf genetischen Faktoren beruhen, die hauptsächlich dem maternalen Genom zugeschrieben werden [43-47]. Bisherige Untersuchungen zur genetischen Ursache der Frühgeburt waren stark durch die Größe der untersuchten Patientenpopulation begrenzt. Replizierbare Loci mit genom-weiter Signifikanz konnten bisher nicht detektiert werden [48-50]. Auch scheint die ethnische Zugehörigkeit einen Einfluß auf das Frühgeburtsrisiko zu haben. In einer großen systematischen Übersicht von mehr als 30 Studien wiesen Afro-Amerikanerinnen ein 2fach erhöhtes Frühgeburtsrisiko gegenüber weißen Schwangeren auf (pooled OR 2.0; 95% CI: 1.8 - 2.2) [51].

Vor kurzem wurde nun eine genom-weite Assoziationsstudie zur Schwangerschaftsdauer und zur Frühgeburt publiziert, in die die Daten von 43.568 europäischen Frauen einfließen [52]. Die Replikation der detektierten Genloci wurde in einer weiteren Kohorte von 8643 nordischen Frauen getestet. In beiden Kohorten konnten vier Genloci (EBF1, EEFSEC, AGTR2, WNT4) gefunden werden, die eine Assoziation zur Schwangerschaftsdauer aufweisen. EBF1, EEFSEC und AGTR2 zeigen auch eine Assoziation zur Frühgeburt < 37 SSW. WNT4 moduliert die Bindung an den Östrogen-Rezeptor. Darüber hinaus sind die genannten Gene in die Signalkaskaden der vaskulären Homöostase und der Regulation der uterinen Aktivität involviert [52].

3 Prädiktion

3.1 Risikofaktoren

Konsensbasierte Empfehlung 3.E1	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Perikonzeptionell, spätestens jedoch zu Beginn der Schwangerenvorsorge sollen potentielle Risikofaktoren erfasst werden. Beeinflussbare Risikofaktoren sollen dabei besonders berücksichtigt werden. Die Untersuchungsintervalle sollen dem individuellen Risiko für eine Frühgeburt angepasst werden, um Präventionsstrategien zu ermöglichen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.E2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit einem erhöhten Risikoprofil kann Aufklärungsmaterial, z.B. die Patientenbroschüre „Frühgeburt: Was Sie als werdende Eltern wissen sollten“, als Beratungsgrundlage verwendet werden.	

Mittlerweile sind zahlreiche Risikofaktoren bekannt, die mit einer Frühgeburt assoziiert sind [53-56]. Alle Schwangeren sollen möglichst früh auf potentielle Risikofaktoren untersucht werden. Beeinflussbare Risikofaktoren sollen dabei besonders berücksichtigt werden. Die Untersuchungsintervalle sollen dem individuellen Risiko für eine Frühgeburt angepasst werden, um Präventionsstrategien zu ermöglichen. Bei einem erhöhten Risikoprofil kann die Patientenbroschüre „Frühgeburt: Was Sie als werdende Eltern wissen sollten“ als Beratungsgrundlage sehr hilfreich sein (abrufbar unter: https://www.ag-geburtshilfe.de/fileadmin/agg/downloads/Patientenbroschuere_Fruehgeburt.pdf. [57].

Tabelle 10 Risikofaktoren für eine Frühgeburt [1,53-56,58-60]

Risikofaktor	OR	95% CI
Z.n. spontaner Frühgeburt	3.6	3.2 – 4.0
Z.n. medizinisch indizierter Frühgeburt	1.6	1.3 – 2.1
Z.n. Konisation	1.7	1.24 – 2.35

Schwangerschaftsintervall < 12 Monate nach vorangegangener Frühgeburt		4.2	3.0 – 6.0
Schwangere < 18 Jahre		1.7	1.02 – 3.08
Ungünstige sozioökonomische Lebensbedingungen		1.75	1.65 – 1.86
Mutter alleinstehend		1.61	1.26 – 2.07
Bakterielle Vaginose		1.4	1.1 – 1.8
Asymptomatische Bakteriurie		1.5	1.2 – 1.9
Vaginale Blutung in der Frühschwangerschaft		2.0	1.7 – 2.3
Vaginale Blutung in der Spätschwangerschaft		5.9	5.1 – 6.9
Zwillingsschwangerschaft		ca. 6	
Rauchen		1.7	1.3 - 2.2
Parodontitis		2.0	1.2 – 3.2
Anämie		1.5	1.1 – 2.2
Subklinische Hypothyreose		1.29	1.01- 1.64
SARS-CoV-2		1.2 (D) [61] 1.47 (China) [62] 1.6 (Schweden) [63] 2.17 (England) [64] 1.82 (Metaanalyse) [65]	1.38 – 2.39

Ein weiterer nicht zu unterschätzender Risikofaktor ist die iatrogene Frühgeburt, insbesondere nach 34 SSW, die durch eine nicht medizinisch indizierte Geburtseinleitung oder Sectio caesarea verursacht wird. Man vermutet, daß hierdurch die Frühgeburtenrate in den USA um 0.5 % gesteigert wird, weitere 0.11 % werden dem multiplen Embryonentransfer bei der assistierten Reproduktion zugeschrieben [66,67]

3.1.1 SARS-CoV-2 Infektion

Konsensbasiertes Statement 3.S6

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Infektion mit SARS-CoV-2 führt in Abhängigkeit vom Schweregrad zu einer unterschiedlichen Erhöhung des Risikos für eine Frühgeburt.

Konsensbasiertes Statement 3.S7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Impfung gegen SARS-CoV-2 führt nicht zu einer Erhöhung des Risikos einer Frühgeburt.

Konsensbasiertes Statement 3.S8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Impfung gegen SARS-CoV-2 schützt vor schweren symptomatischen Verläufen und verhindert vermutlich so eine Steigerung des Frühgeburtsrisikos durch SARS-CoV-2.

Den Zahlen des Cronos-Registers (7804 eingeschlossene Schwangere mit SARS-CoV-2, Stand 1.7.2022) der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin [61] ist zu entnehmen, dass die Infektion mit SARS-CoV-2 zu einer Steigerung der Frühgeburtenrate, insbesondere der frühen Frühgeburten vor 34+0 Schwangerschaftswochen, führt. Dem deutschen Register zufolge war die durch SARS-CoV-2 komplizierte Schwangerschaft in 4.7% der Fälle mit Frühgeburten vor 34+0 SSW, in 7.4% der Fälle mit Frühgeburten zwischen 34+0 und 36+6 SSW assoziiert. Daraus ergibt sich eine für Deutschland um etwa 36% höhere Frühgeburtenrate in Zusammenhang mit SARS-CoV-2.

In drei großen US-amerikanischen Kohortenstudien zu Schwangeren mit SARS-CoV-2 lag die Gesamtfrühgeburtenrate bei 7.2% (vs. 5.8% bei Schwangeren ohne SARS-CoV-2) [68], bei 12.9% [69] (vs. 10.1%) [70] und bei 14.8% (vs. 10.2%) [71]. Die vom Center for Disease Control publizierten Daten des COVID Data Tracker (Stand 08/2021) ermittelten eine Frühgeburtenrate mit SARS-CoV-2-Infektion von 11.6% vs. 10.1%.

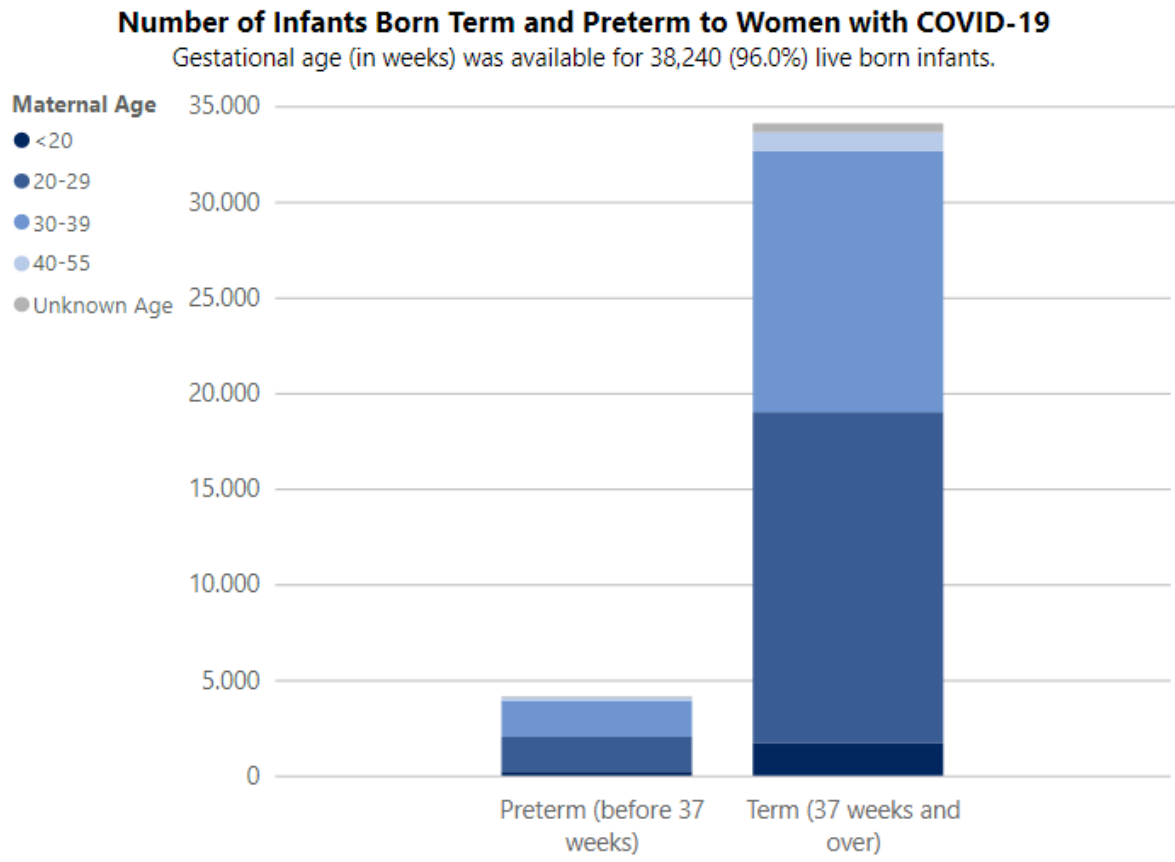


Abbildung 7 Termin- vs. Frühgeborene im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 [72]

Wichtig zu betonen: Die Impfung gegen SARS-CoV-2 wiederum führt nicht zu einer Steigerung der Frühgeburtenrate [73], auch nicht zu einem höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für Schwangere und Feten [74].

In vielen Ländern zeigen sich ähnliche Ergebnisse. In zahlreichen Studien konnte demnach eine Erhöhung der Frühgeburtenrate gezeigt werden, so in China (Odds ratio 1.47, 95% CI 1.14 - 1.91) [62], Schweden (8.8% vs. 5.5%) [63] und England (aOR 2.17; 95% CI 1.96 - 2.42; P<.001) [64]. Auch größere Metaanalysen stellten demzufolge einen Anstieg der Frühgeburtenrate fest, so z.B. eine Steigerung der Frühgeburtenrate auf 13.3% vs. 11.9% [75] bzw. eine Steigerung der Frühgeburtenrate um über 80% (OR 1.82, 95% CI 1.38 - 2.39) [65].

In einigen Kohortenstudien war das erhöhte Frühgeburtsrisiko auf Patientinnen mit schweren und kritischen Verläufen beschränkt, so dass auch zugrundeliegende Komorbiditäten eine wahrscheinliche Rolle spielen können. So erhöhen Fieber und Hypoxämie das Risiko für eine Frühgeburt, für vorzeitigen Blasensprung und pathologische, interventionspflichtige CTGs. Allerdings können Frühgeburten auch bei

Schwangeren ohne schwere Atemwegssymptome, z.B. stressbedingt durch andere Einflüsse der Corona-Pandemie, auftreten.

Eine weitere Limitation einiger Studien besteht darin, dass nicht zwischen spontaner und iatrogenen Frühgeburt unterschieden wurde.

3.2 Zervixlänge

Eine Verkürzung der Zervixlänge im 2. Trimenon ist assoziiert und damit in gewissem Rahmen prädiktiv für das spätere Auftreten einer spontanen Frühgeburt. Frauen mit einer frühen und ausgeprägten Zervixverkürzung haben das größte Risiko für eine spätere Frühgeburt [76-81]. Weil sich die Verkürzung der Zervix in aller Regel vom inneren Muttermund her entwickelt und nach kaudal fortschreitet [77,78] wird sie durch Ultraschalluntersuchungen leichter detektiert als durch digitale Untersuchung.

3.2.1 Meßtechnik

Konsensbasierte Empfehlung 3.E3	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Beim Einsatz der Vaginalsonographie zur Messung der Zervixlänge für die Prädiktion der Frühgeburt soll die Meßtechnik exakt beachtet werden.	

Eine Vorgehensweise zur möglichst standardisierten Messtechnik wurde durch Kagan und Sonek ausführlich dargelegt [82]. Diese für eine qualitativ hochwertige Untersuchung entscheidenden Punkte sind in der Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11 Technik der vaginalsonographischen Zervixlängenmessung [82]

Vorgehensweise	Bedeutung und wissenschaftliche Begründung
Harnblase soll vor Untersuchung entleert werden	Eine volle Harnblase führt zu einer Verlängerung der Zervix. Die durchschnittliche Verlängerung der Zervix durch eine volle Harnblase liegt bei ca. 4 mm [83]. Außerdem kann durch Kompression der Zervix ein sog. Funneling durch

	Annäherung des vorderen gegen den hinteren Zervixanteils maskiert werden.
Longitudinale Darstellung der Zervix auf voller Länge	Die Zervix soll entlang ihrer Längsachse dargestellt werden. Sie ist insbesondere im 3. Trimenon nicht selten als hypoechogene Linie unterschiedlicher Dicke zu erkennen (Mukus).
Zervikalkanal und umgebende zervikale Mukosa sollen identifiziert werden	Um den Isthmus uteri nicht in die Messung der Zervixlänge einzubeziehen, ist eine Identifikation des inneren und des äußeren Os cervicale erforderlich. Das äußere Os cervicale entspricht dem Punkt, an dem sich vordere und hintere Muttermundlippe berühren. Für die Festlegung des Messpunktes des inneren Os cervicale muss in nicht eindeutigen Fällen die Zervixmukosa identifiziert werden. Die Stelle, an der die Zervixmukosa endet, definiert das Os cervical internum. Die Mukosa des zum Isthmus gehörenden unteren Uterinsegment ist viel dünner als im Bereich der Zervix und kann meist nicht oder nur sehr schwierig ultrasonographisch dargestellt werden.
Ausreichende Vergrößerung des Bildausschnitts	Die Zervix sollte ca. 50-75% des Bildes einnehmen.
So wenig Druck auf die Zervix wie möglich	Druck auf die Zervix kann dazu führen, dass die Zervix länger erscheint als sie tatsächlich ist.
Untersuchungsdauer 3-5 Minuten	Die Länge der Zervix kann über die Zeit variieren, z.B. infolge von uterinen Kontraktionen oder Lageänderung der Patientin. Daher sollte die Untersuchung ausreichend lange dauern. Auch manueller Druck auf den Uterus oder Mitpressenlassen der Patientin kann die Genauigkeit der Untersuchung steigern. Es sollten mindestens 3 Messungen durchgeführt werden. Die kürzeste Messung soll für die Festlegung des weiteren Managements gewählt werden.

Korrekte Messung	Die Messung erfolgt zwischen dem Os cervicale internum und externum (s.o.). In 95% der Fälle liegt der Unterschied zwischen zwei Messungen des gleichen Untersuchers und zwei Messungen unterschiedlicher Untersucher bei ca. 4 mm [76]. Im Falle einer Trichterbildung soll der Caliper auf der Spitze des Trichters plaziert werden. Wenn die Zervix länger als 25 mm ist, hat sie in mehr als der Hälfte der Fälle einen gekrümmten Verlauf [83]. Die Standardmessmethode sieht eine gerade Messung zwischen innerem und äußerem Messcaliper vor, so dass bei gekrümmtem Verlauf die Zervixlänge unterschätzt wird. Dies ist jedoch klinisch ohne Relevanz, da in der Hochrisikogruppe von Schwangeren mit einer Zervixlänge < 16 mm die Zervix immer gerade verläuft. Im ersten Trimenon ist der Unterschied zwischen Schwangeren mit und ohne Risiko für eine Frühgeburt extrem klein. In diesen Fällen kann es sinnvoll sein, den Verlauf des Zervikalkanals im Rahmen der Messung nachzufahren („tracing“)[84].
------------------	--

Andere Befunde

Während der transvaginalen Sonographie der Zervix werden gelegentlich weitere Befunde erhoben, die mit dem Risiko einer Frühgeburt assoziiert sind:

- Separation der Eihäute von der Dezidua und sog. Sludge (hyperechogenes Material im Fruchtwasser) im Bereich des inneren Muttermunds können ein Hinweis auf eine subklinische Infektion oder ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt sein [85-87]. Der Ursprung des Sludge ist nicht eindeutig. Sludge kann aus Blut, Mekonium, Vernix, Bakterien und Entzündungszellen zusammengesetzt sein [88].
- Trichterbildung bezeichnet die Vorwölbung der Fruchtblase in den Zervikalkanal. Es sind je nach Tiefe der Vorwölbung unterschiedliche Formen der Trichterbildung beschrieben und/oder des Verhältnisses von Trichtertiefe zu Trichterweite bzw. des Anteils der noch geschlossenen Zervix [82,89] Bei zunehmendem Verstreichen der Zervix ändert sich auch die Form des Zervikalkanals von T-förmig über Y-, V- zu U-förmig [90].

Andere Parameter wie die Trichterlänge, die Trichterweite oder der sog. Zervixindex bringen gegenüber der Zervixlängenmessung zwischen 15 und 24 SSW nachweislich keinen Informationszugewinn für die Vorhersage einer Frühgeburt < 30 bzw. < 34 SSW (Tabelle 12).

Tabelle 12 Parameter der vaginalsonographischen Zervixlängenmessung [91]

Sonographischer Zervixparameter	Area under the curve (AUC), (Standard Error (SE))	
	Geburt < 30 SSW	Geburt < 34 SSW
Zervixlänge	0.851 (0.04)	0.762 (0.04)
Prozentualer Anteil des Trichters ((Trichterlänge)/(Trichterlänge+Zervixlänge) × 100))	0.840 (0.05)	0.762 (0.04)
Trichterlänge	0.840 (0.05)	0.760 (0.04)
Cervical Index ((1 + Trichterlänge)/Zervixlänge))	0.840 (0.04)	0.755 (0.04)
Trichterweite	0.820 (0.05)	0.745 (.,04)
Alle AUCs waren statistisch signifikant, P<0.0000002.		

Weitere Studien bestätigten, dass die Trichterbildung kein unabhängiger Vorhersageparameter für das Frühgeburtsrisiko ist, wenn die Zervixlänge bereits bestimmt ist [77,89]. Eine Trichterbildung bei normaler Zervixlänge hat keine klinische Bedeutung.

- Zervikale Gewebedichte und utero-zervikaler Winkel verbessern nach gegenwärtigem Wissenstand ebenfalls nicht die Prädiktion der Frühgeburt im Vergleich zur Zervixlänge allein [77,89,92] auch wenn eine retrospektive Kohortenstudie [93] und eine Fallkontrollstudie [94] vielversprechende Ergebnisse lieferten.

Bereits 2013 wiesen Friedman et al. darauf hin, daß mittels abdominaler Sonographie Frauen mit einem sehr geringen Risiko für eine transvaginal gemessene kurze

Zervixlänge identifiziert werden können [95]. Ausweislich einer Studie von Cho und Rho aus 2016 sind die mittleren Zervixlängen zwischen der vaginalen und der abdominalen Messung nicht signifikant unterschiedlich (Messung zwischen 20 und 29 SSW) [96]. Die Sensitivität für die transabdominelle Erkennung einer kurzen Zervix (< 2 cm) lag ihrer Studie zufolge bei 100%. Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver und negativer prädiktiver Wert sowie relatives Risiko für die Vorhersage einer Frühgeburt < 34 SSW lagen bei Verwendung eines Schwellenwertes von 2 cm für die transabdominale Messung bei 21.4%, 98.68%, 50.00%, 95.32% und 13.22 bzw. für die transvaginale Messung bei 28.57%, 94.94%, 66.6%, 95.74% und 17.78. Die Testgenauigkeit der transvaginalen Messung ist der der transabdominalen Messung damit überlegen, wenngleich bei transabdominal normal langer Zervix auf eine transvaginale Messung grundsätzlich verzichtet werden könnte. Ob die transabdominale Messung in der Zukunft die transvaginale Messung ersetzen kann, bleibt Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen [97,98].

3.2.2 Die normale und verkürzte Zervix uteri

Konsensbasiertes Statement 3.S9	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Einlingsschwangerschaften liegt die mediane vaginalsonographisch gemessene Zervixlänge vor 22 SSW bei > 40 mm, zwischen 22 und 32 SSW bei 40 mm und nach 32 SSW bei etwa 35 mm.	

Die Zervixlänge ist zwischen 14 und 28 SSW normalerweise relativ stabil. Hoesli et al. haben 2003 anhand von fast 670 Schwangeren Perzentilenkurven für die Zervixlänge zwischen 20 und 34 SSW publiziert. Offenbar aufgrund der noch relativ geringen Fallzahl kommt es zu einem nicht plausiblen Anstieg der 5. Perzentile zwischen 20 und 24 SSW und erst dann zu einem graduellen Abfall bis 34 SSW [99]. Salomon et al. haben daher 2009 an etwa zehnmal so vielen Schwangeren Perzentilenkurven für das jeweilige Gestationsalter zwischen 16 und 36 SSW (die Studie wurde in Frankreich und Spanien durchgeführt) ermittelt (Abbildung 8), wo dieses Phänomen nicht mehr nachweisbar war, auch wenn die Werte für die 5. Perzentile in etwa deckungsgleich mit den Daten von Hoesli waren. Deutlich erkennbar ist eine graduelle, annähernd lineare Verkürzung der Zervixlänge in allen Perzentilenbereichen zwischen 16 und 36 SSW. Die Verteilung zum jeweiligen Gestationsalter folgt demzufolge dabei leicht nach links zu kürzeren Zervixlängen hin verschobenen Glockenkurven [78,100]

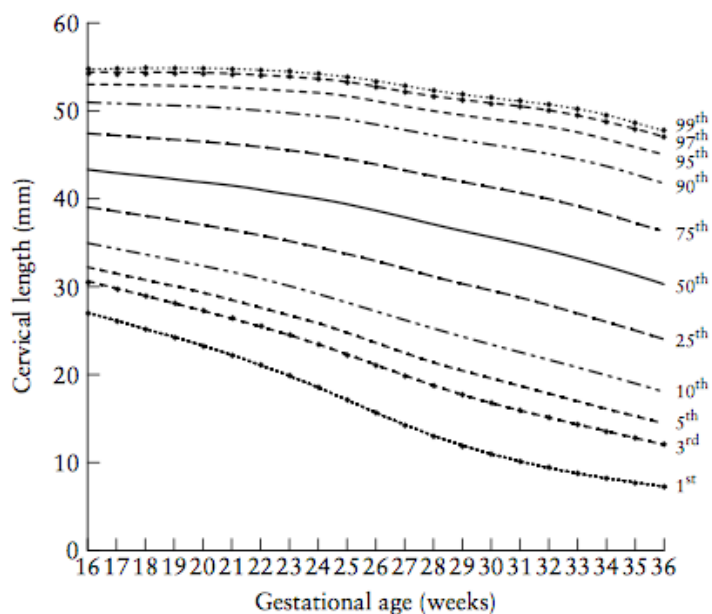


Figure 1 Reference ranges for cervical length across gestation. First to 99th percentiles are indicated.

GA (weeks)	L	M	S	Percentile											25-mm cut-off	
				1 st	3 rd	5 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th	97 th	99 th	Z-score	% selected
16	1.531	43.299	0.144	27.0	30.5	32.2	34.9	39.0	43.3	47.4	50.9	53.0	54.3	54.8	-2.58	0.5
17	1.519	42.957	0.150	26.1	29.7	31.5	34.2	38.5	43.0	47.2	50.8	53.0	54.3	54.8	-2.46	0.7
18	1.506	42.628	0.156	25.2	28.9	30.8	33.6	38.0	42.6	47.0	50.8	53.0	54.4	54.8	-2.35	0.9
19	1.496	42.287	0.162	24.2	28.1	30.1	33.0	37.6	42.3	46.8	50.7	52.9	54.4	54.9	-2.24	1.2
20	1.487	41.908	0.169	23.2	27.3	29.3	32.3	37.0	41.9	46.5	50.5	52.9	54.3	54.8	-2.14	1.6
21	1.482	41.480	0.175	22.2	26.4	28.5	31.6	36.5	41.5	46.2	50.3	52.7	54.2	54.7	-2.04	2.1
22	1.480	41.032	0.182	21.1	25.5	27.7	30.9	35.9	41.0	45.9	50.1	52.6	54.1	54.6	-1.93	2.7
23	1.483	40.582	0.189	19.9	24.5	26.8	30.1	35.3	40.6	45.6	49.9	52.4	54.0	54.5	-1.83	3.4
24	1.493	40.033	0.196	18.6	23.4	25.8	29.2	34.6	40.0	45.1	49.6	52.1	53.7	54.3	-1.72	4.2
25	1.501	39.374	0.204	17.1	22.2	24.7	28.3	33.8	39.4	44.6	49.1	51.7	53.3	53.9	-1.61	5.3
26	1.503	38.621	0.212	15.6	21.0	23.5	27.2	32.9	38.6	43.9	48.5	51.1	52.8	53.4	-1.50	6.6
27	1.495	37.841	0.221	14.2	19.8	22.4	26.2	32.0	37.8	43.2	47.9	50.6	52.2	52.8	-1.40	8.1
28	1.477	37.077	0.229	13.0	18.7	21.4	25.2	31.2	37.1	42.6	47.3	50.0	51.7	52.3	-1.30	9.6
29	1.449	36.342	0.238	11.9	17.7	20.4	24.3	30.3	36.3	41.9	46.8	49.5	51.3	51.9	-1.21	11.2
30	1.412	35.628	0.247	10.9	16.8	19.5	23.5	29.5	35.6	41.3	46.3	49.1	50.9	51.5	-1.13	12.9
31	1.369	34.919	0.256	10.1	15.9	18.6	22.6	28.7	34.9	40.7	45.8	48.7	50.5	51.2	-1.05	14.7
32	1.323	34.165	0.265	9.4	15.1	17.8	21.8	27.9	34.2	40.1	45.2	48.2	50.1	50.8	-0.96	16.8
33	1.275	33.305	0.275	8.8	14.3	17.0	20.9	27.0	33.3	39.3	44.5	47.6	49.5	50.2	-0.87	19.1
34	1.226	32.329	0.285	8.2	13.5	16.1	19.9	26.0	32.3	38.4	43.7	46.8	48.8	49.5	-0.77	22.0
35	1.177	31.309	0.295	7.7	12.7	15.2	19.0	25.0	31.3	37.4	42.8	46.0	48.0	48.7	-0.67	25.1
36	1.128	30.280	0.305	7.2	12.0	14.4	18.1	24.0	30.3	36.4	41.8	45.1	47.1	47.8	-0.56	28.6

The median (M), the generalized coefficient of variation (S) and the power in the Box-Cox transformation (L) parameters are given at each gestational week. Calculated centiles are all based on the LMS parameters^{22,23}: $Y = M (1 + (L \times S \times Z))^{1/L}$, where L, M, and S are the values at the corresponding gestational age (GA) and Z is the Z-score that corresponds to the intended percentile. Percentile values are given in mm. Also shown is the Z-score corresponding to a cervical length of 25 mm at each week of gestation, and the percentage of women who would be included using this value as a cut-off.

Abbildung 8 Referenzwerte für die Zervixlänge bei Einlingsschwangerschaften im Verlauf der Schwangerschaft (n=6614) zwischen 16 und 36 SSW [101]

Grob orientierend entsprechen also bei Einlingsschwangerschaften zwischen 20 und 24 SSW ohne vorherige Frühgeburt in der Anamnese bestimmte Zervixlängen folgenden Perzentilen:

- 15 mm – < 0.5. Perzentile
- 20 mm – < 1. Perzentile
- 25 mm – < 2. Perzentile

Die mediane Zervixlänge vor 22 SSW liegt bei > 40 mm, zwischen 22 und 32 SSW bei 40 mm und nach 32 SSW bei etwa 35 mm.

In den aus den USA stammenden Publikationen, die die überwiegende Mehrzahl der publizierten Artikel auf diesem Gebiet ausmachen, wird einerseits behauptet, dass vor 28 SSW praktisch keine Verkürzung der Zervixlänge stattfinden würde (was offenbar so nicht haltbar ist), andererseits werden kürzere mediane Zervixlängen, dafür aber längere Zervixlängen für die 1., 3. und 5. Perzentile je nach Gestationsalter angegeben: Berghella nennt vor 22 SSW eine mediane Zervixlänge von 40 mm, zwischen 22 und 32 SSW 35 mm und nach 32 SSW 30 mm. Damit ist klar, dass die an der Zervixlängenmessung ausgerichteten Interventionen, die in den USA evaluiert wurden, nicht 1:1 auf Europa übertragbar sein können, zumindest aber jeweils kritisch hinterfragt werden müssen. Ein gravierender Einflussfaktor der Perzentilenkurven ist das untersuchte Kollektiv. Da in den meisten Studien Risikokollektive bezüglich Frühgeburt untersucht wurden, entsprechen wahrscheinlich schon deshalb kürzere Zervixlängen höheren Perzentilen, die auch die Vergleichbarkeit der Studien und die Übertragung auf alle Schwangeren erschweren.

Die als Cut-off in vielen Studien etablierte Grenze von 25 mm muss als weitestgehend arbiträr betrachtet werden. Salomon et al. haben in ihrer Studie 2009 deutlich gemacht, dass dieser Cutoff nicht für die gesamte Schwangerschaft gelten kann, sondern je nach Gestationsalter der 0.5. (16 SSW), der 3. (22 SSW), der 10. (28 SSW) und der 20. Perzentile (33 SSW) entspricht.

Die Zervixlänge ist nach heutigem Kenntnisstand nicht signifikant durch die Parität, Ethnizität oder maternale Größe beeinflusst [78-80,90,102-104].

Konsensbasiertes Statement 3.S10	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine vaginalsonographisch gemessene Zervixlänge von ≤ 25 mm gilt unterhalb von 34+0 SSW als verkürzt.	

In den letzten Jahren hat sich aufgrund zahlreicher Studien ein Cut-off von 25 mm für die Definition einer verkürzten Zervix etabliert, auch wenn diese Grenze wie oben dargelegt letztlich zum einen arbiträr, zum anderen nicht für den gesamten Zeitraum bis 34+0 SSW gelten kann.

Tatsächlich ist die Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt im unselektierten Kollektiv bei einer Zervixlänge < 25 mm erhöht, während sie oberhalb von 25 mm bei etwa 2.7 % liegt [78]. Die Arbeiten von Iams et al., in denen die Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt < 35 SSW in Abhängigkeit von der in 24 bzw. 28 SSW gemessenen Zervixlänge ermittelt wurde, bilden die Grundlage für die Mehrzahl der danach folgenden klinischen Studien. Die folgenden Abbildungen stammen aus dieser Publikation (Abbildung 9 und Abbildung 10).

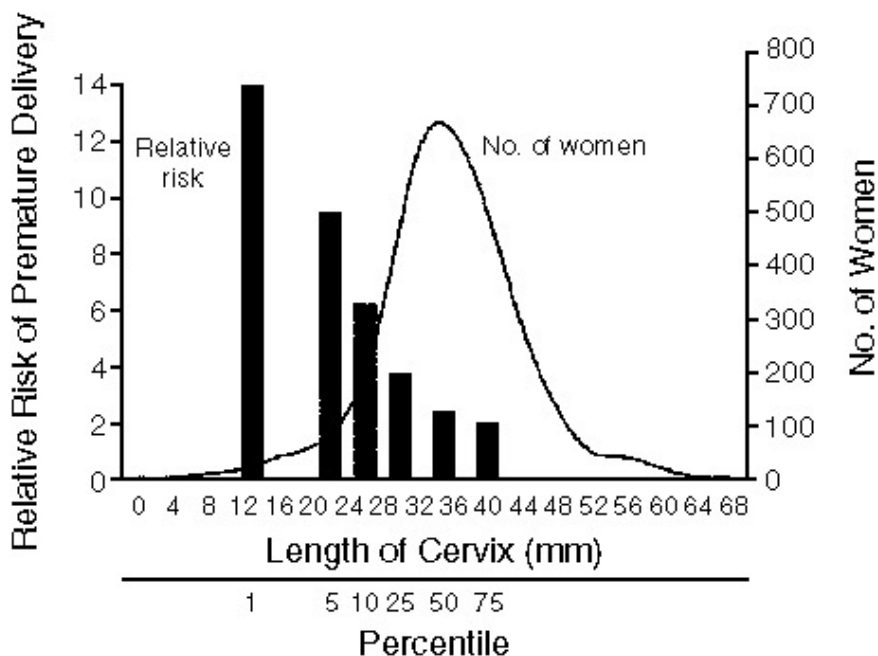


Abbildung 9 Perzentilenverteilung der Zervixlänge gemessen in der 24 SSW (Glockenkurve) und relatives Risiko für Frühgeburt vor 35 SSW (Balken) [78]

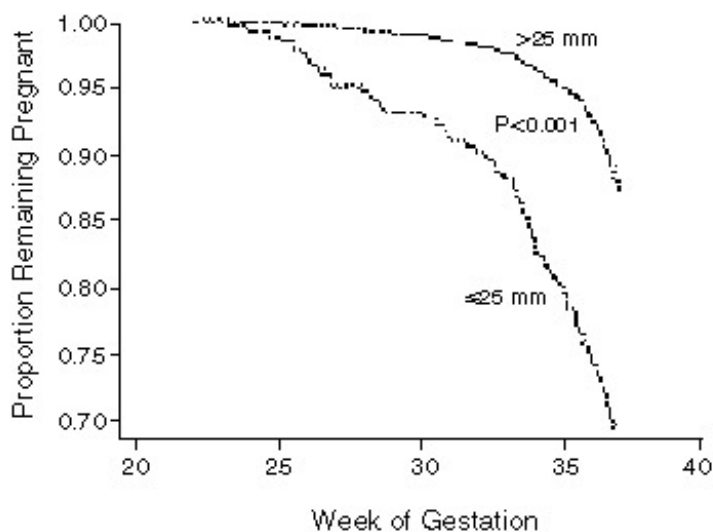


Abbildung 10 Kaplan-Meier Kurven für die Schwangerschaftsdauer bei Patientinnen mit Zervixlänge ≤ 25 mm oder > 25 mm gemessen in 24 SSW [78]

Während Iams et al. oberhalb von 25 mm Zervixlänge eine weitere deutliche Abnahme des relativen Frühgeburtsrisikos beobachten konnten, ist dies bei Hochrisikoschwangeren (vorangegangene Frühgeburt $< 35+0$ SSW) offenkundig nicht der Fall [78]. Owen et al. konnten in diesem Kollektiv keinerlei Zusammenhang zwischen Zervixlänge im 2. Trimenon und dem Gestationsalter bei der Geburt ermitteln [105]. Die Wahrscheinlichkeit für eine erneute Frühgeburt lag in diesem Hochrisikokollektiv auch oberhalb von 25 mm Zervixlänge immer noch bei relativ konstant 13-20% (durchschnittlich 16%, im Vergleich dazu bei unselektierten Schwangeren mit 2.7% deutlich niedriger [78]), und zwar selbst bei Schwangeren mit einer Zervixlänge von über 50 mm (Abbildung 11), während unterhalb von 25 mm Zervixlänge der Anteil an Frühgeburten in Abhängigkeit von der Zervixlänge signifikant zunahm. Unterhalb von 25 mm lag das mittlere Gestationsalter bei Geburt bei 26 SSW (< 10 mm), 31 SSW (10 - 14 mm), 33 SSW (15 - 19 mm) und 35 SSW (20 - 24 mm).

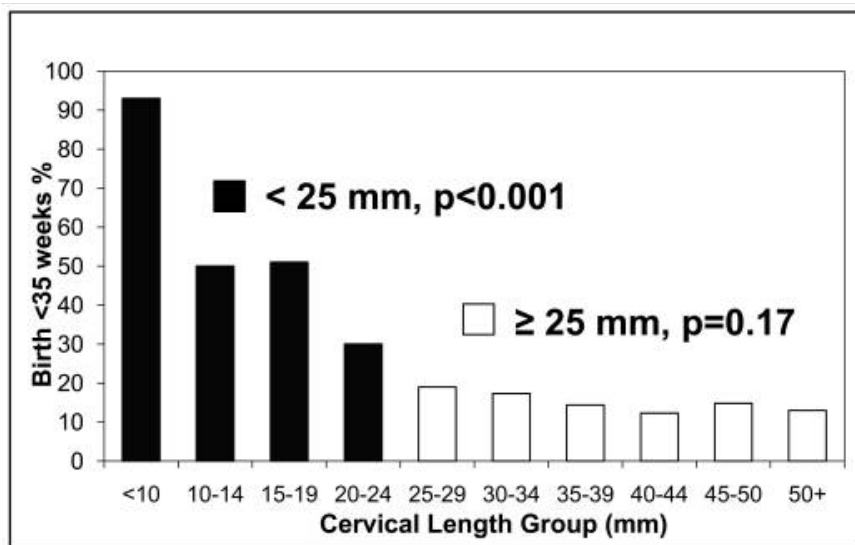


Abbildung 11 Frühgeburtenrate bei Patientinnen mit Z.n. Frühgeburt in Abhängigkeit von der Zervixlänge (< 25 oder > 25 mm) [105]

Eine kleinere Studie bestätigt diese Ergebnisse. Im Hochrisikokollektiv lag die Frühgeburtenrate auch bei Schwangeren mit einer Zervixlänge von > 25 mm zwischen 20 und 24 SSW bei 20,8 % für Frühgeburt < 37 SSW und 9% für Frühgeburt < 34 SSW [106]. Umgekehrt konnte eine im Jahr 2020 publizierte Studie nachweisen, dass bei Zervixlängen unter 25 mm bei asymptomatischen Schwangeren zwischen 23 und 28 SSW zwar ein signifikanter Zusammenhang zur weiteren Schwangerschaftsdauer besteht, dass das Risiko einer Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen nach der Messung aber sehr gering und von der Zervixlänge unabhängig (in der Studie 0,8%) [107] ist.

Bei Mehrlingen ist die Datenlage – möglicherweise aufgrund des ohnehin hohen Hintergrundrisikos für eine Frühgeburt – weniger eindeutig. Goldenberg et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Zervixlänge von < 25 mm in 24 SSW und dem Auftreten einer spontanen Frühgeburt nachweisen [108]. In 28 SSW bestand dieser Zusammenhang allerdings nicht mehr.

Zervixlängenmessungen vor 14 SSW sind von geringem klinischem Wert [109,110]. In einigen Hochrisikosituationen (z.B. St. n. Spätabort(en) und/oder größeren und/oder mehrfachen Zervixbiopsien) wurden Zervixverkürzungen allerdings bereits zwischen 10 und 13 SSW beschrieben und waren mit erhöhten Raten an Spätaborten assoziiert [109].

Als Grenzwert für die Diagnose einer verkürzten Zervix hat sich bei Messung zwischen 16 und 24 SSW eine Länge von ≤ 25 mm etabliert, obwohl Salomon et al. zufolge gerade im unteren Perzentilenbereich erhebliche Veränderungen in diesem Zeitraum auftreten [101]. So korrespondieren mit der 3. Zervixlängenperzentile bei 16 SSW ca. 30 mm, bei 20 SSW ca. 28 mm und bei 24 SSW ca. 25 mm (Abbildung 8). Der Grenzwert von 25 mm basiert zumindest teilweise auf Interventionsstudien, in denen dieser als Indikation

für die jeweils untersuchte Maßnahme Verwendung fand und somit als klinisch etabliert angesehen wird.

Auf diese Weise wird verständlich, warum eine Zervixlänge ≤ 25 mm im 2. Trimenon zwar einerseits konsistent mit einem erhöhten Risiko für eine spontane Frühgeburt assoziiert ist [76,79,111-114] und diese Beziehung vor allem vor 24 SSW oder bei Schwangeren mit Frühgeburt in der Anamnese, besonders dann, wenn diese vor 32 SSW aufgetreten ist [76-81,111,115,116], besteht, andererseits aber kein Schwellenwert definiert ist, an dem eine Schwangere grundsätzlich und immer terminfern gebiert:

- in einer Studie wurden 25% der Frauen, bei denen zwischen 14 und 28 SSW die Zervixlänge aufgrund einer Muttermundseröffnung nicht mehr messbar war, jenseits von ≥ 32 SSW entbunden [117]
- in einer Studie, bei der den Behandlern die bei etwa 24 SSW sonographisch ermittelte Zervixlänge nicht bekannt war und die deshalb keine Änderung des klinischen Vorgehens einleiteten, wurden 82% der Schwangeren mit einer Zervixlänge unterhalb der 10. Perzentile (26 mm) und 50% derjenigen mit einer Zervixlänge unterhalb der 1. Perzentile (13 mm) jenseits von ≥ 35 SSW entbunden [78]. Umgekehrt war die Wahrscheinlichkeit (relatives Risiko) für eine Frühgeburt < 37 SSW bei Messung in 24 SSW in Abhängigkeit von der Perzentile der Zervixlänge erhöht: 1.98 für eine Zervixlänge $\leq 75.$ Perzentile (40 mm), 2.35 $\leq 50.$ Perzentile (35 mm), 3.79 $\leq 25.$ Perzentile (30 mm), 6.19 $\leq 10.$ Perzentile (26 mm), 9.49 $\leq 5.$ Perzentile (22 mm) und 13.99 $\leq 1.$ Perzentile (13 mm). Für Zervixlängenmessungen bei 28 SSW lagen die entsprechenden relativen Risiken für Frühgeburt < 37 SSW bei 2.80, 3.52, 5.39, 9.57, 13.88 und 24.94 [78].

3.2.3 Indikation zur Zervixlängenmessung

Konsensbasierte Empfehlung 3.E4	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ein generelles Screening auf eine verkürzte Zervixlänge mittels Vaginalsonographie sollte bei asymptomatischen Schwangeren ohne Risikofaktoren für eine spontane Frühgeburt nicht erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.E5

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine vaginalsonographische Messung der Zervixlänge sollte bei symptomatischen Schwangeren (spontane regelmäßige vorzeitige Wehen) und/oder bei Schwangeren mit Risikofaktoren für eine spontane Frühgeburt in das therapeutische Konzept einbezogen werden.

Konsensbasiertes Statement 3.S11

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Nutzen serieller vaginalsonographischer Messungen der Zervixlänge ist weder für asymptomatische noch für symptomatische Schwangere durch prospektiv randomisierte Studien belegt.

In der Vergangenheit wurden Versuche unternommen, die Zervixlängenmessung als Screeningverfahren zur Prädiktion und Prävention der Frühgeburt bei allen Schwangeren zu etablieren. Einer einzelnen großen Kohortenstudie zufolge geht ein universelles Screening bei Einlingsschwangeren ohne vorherige Frühgeburt tatsächlich mit einer zwar geringen, jedoch signifikanten Senkung der Frühgeburtenraten < 37, < 34 und < 32 SSW einher (Frühgeburt < 37 SSW: 6.7 vs 6.0%; adjustierte Odds Ratio (AOR) 0.82 (95% CI 0.76 - 0.88)), < 34 SSW (1.9 vs 1.7%; AOR 0.74 (95% CI 0.64 - 0.85)), und < 32 SSW (1.1 vs 1.0 %; AOR 0.74 (95% CI 0.62 - 0.90)). Die Reduktion der Frühgeburtenrate war vor allem bedingt durch eine Abnahme der spontanen Frühgeburten, nicht der medizinisch indizierten, was vorrangiges Ziel des Screenings war [118]. Die Effektstärke in Bezug auf die Senkung der Frühgeburtenraten war demzufolge vergleichbar mit der des Screenings von Multiparae mit einer Frühgeburt in der Anamnese.

Diese Studie hat am Ergebnis des Cochrane Reviews aus dem Jahr 2013, wonach ein routinemäßiges Screening der Zervixlänge bei allen (asymptomatischen und sogar symptomatischen) Schwangeren nicht empfohlen wird, weil die Kenntnis des Zervixbefundes zu einer nicht-signifikanten Reduktion der Frühgeburtenrate < 37 SSW führt [119], erwartungsgemäß nichts geändert. Fest steht nämlich, dass Daten, die einen Einfluss der Zervixlängenmessung auf den in der Perinatalogie entscheidenden Parameter der perinatalen Mortalität belegen könnten, schlicht nicht vorhanden sind. Schon der Cochrane-Review aus 2013 konnte, sofern Daten überhaupt verfügbar waren, keine Unterschiede hinsichtlich der Parameter perinatale Mortalität, Frühgeburt unterhalb von 34 oder 28 SSW, Geburtsgewicht < 2500g, maternale Hospitalisation, Tokolyse, Applikation antenataler Steroide finden [119].

Unterstrichen wird das dadurch, dass selbst für symptomatische Schwangere (Zeichen einer drohenden Frühgeburt zwischen 24+0 und 35+6 SSW) die Zervixlängenmessung bislang keinen Einfluss auf diese Sekundäroutcomeparameter hat [120]. Demnach hat die Kenntnis der Zervixlänge zwar eine nunmehr signifikante Senkung des primären Outcomeparameters "Frühgeburt" zur Folge, es finden sich aber weiterhin keine Unterschiede in allen anderen Outcomeparametern, sofern diese überhaupt publiziert wurden [120]. Insofern bestehen die Vorteile einer Zervixlängenmessung bei Schwangeren mit Zeichen einer drohenden Frühgeburt am wahrscheinlichsten darin, dass sie bei auffälligem Befund einerseits rechtzeitig in ein Perinatalzentrum überwiesen und dort mitbehandelt werden können (Tokolyse, Applikation antenataler Steroide, Zervixpessar etc.), andererseits bei unauffälligem Befund unnötige Maßnahmen unterlassen werden.

Die Limitierung des Screenings auf Schwangere mit Frühgeburt in der Anamnese wiederum führt dazu, dass 40% der Schwangeren mit kurzer Zervix nicht identifiziert (und damit nicht behandelt) werden, obwohl sie ein hohes Risiko für eine Frühgeburt haben [121]. Die number needed to screen zur Vermeidung einer Frühgeburt wurde auf 913 (95% CI 591 - 1494) bei universellem Screening beziffert gegenüber 474 (95% CI 291 - 892), wenn nur Schwangere mit einem Risikofaktor für Frühgeburt, und 125 (95% CI 56 - 399), wenn nur Frauen mit 2 Risikofaktoren für Frühgeburt untersucht wurden [121].

Die aktualisierte Version des Cochrane Reviews aus dem Jahr 2019 liefert demzufolge keine neue Betrachtung der Zervixlängenmessung [122].

Der Nutzen serieller Messungen der Zervixlänge im Schwangerschaftsverlauf ist aufgrund der niedrigen Zahl und der Heterogenität der Studien und der in sie eingeschlossenen Patientenkollektive nicht belegt. Dennoch zeigten sich in der Mehrzahl der Studien Vorteile in Bezug auf die Prädiktion einer Frühgeburt bei Risikoschwangeren mit Einlingsschwangerschaft (z.B. Frühgeburt in der Anamnese, Symptome drohender Frühgeburt, Nachweis einer kurzen Zervix) [109,123-126].

Fazit: Eine abschließende Bewertung eines Screenings der Zervixlänge ist bei asymptomatischen Schwangeren ohne Risikofaktoren in der Anamnese derzeit nicht möglich. Bei Schwangeren mit Risikofaktoren in der Anamnese oder bei symptomatischen Schwangeren kann die Messung der Zervixlänge dazu beitragen, unnötige Interventionen zu unterlassen oder in ihrer Wirkung oftmals nur eingeschränkt belegte Maßnahmen zu ergreifen. Tatsache ist, dass im Moment kein besseres Verfahren zur Verfügung steht. Die Schwächen der Methodik sollten dabei im Auge behalten werden. Diese Schwächen haben unterschiedliche Gründe, dürften aber unter anderem auch an der mangelnden Standardisierung des Verfahrens liegen [77,78,91,114,116,127-130]:

- große Variationsbreite der in Studien verwendeten Grenzwerte für eine Zervixverkürzung
- Untersuchungszeitpunkt

- Kein Standardprotokoll für die Behandlung von Schwangeren mit kurzer Zervix
- Heterogene Patientenkollektive
 - Anteil der Einlings-/Mehrlingsschwangerschaften
 - Bezüglich einer drohenden Frühgeburt symptomatische vs. asymptomatische Schwangere
 - Blasensprung vs. kein Blasensprung
 - Frühgeburt vs. keine Frühgeburt in der Anamnese
 - Konisation in der Anamnese, zudem Unterschiede im Konisationsverfahren

Die Einführung eines universellen Screenings bleibt dennoch international nach wie vor Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion [131-133], insbesondere auch weil zwischenzeitlich einige Interventionen zur Behandlung der drohenden Frühgeburt an die Messung der Zervixlänge geknüpft sind.

Eine Kosten-Effektivitäts-Analyse konnte zumindest für die USA zeigen, dass bei Schwangeren ohne Frühgeburt in der Anamnese ein universelles Screening der Zervixlänge kosteneffektiv im Vergleich zu einem risikobasierten Screening bzw. zu keinem Screening sein könnte [134].

Asymptomatische Patientinnen

Konsensbasierte Empfehlung 3.E6	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Die vaginalsonographische Messung der Zervixlänge kann bei asymptomatischen Schwangeren ohne Risikofaktoren für eine spontane Frühgeburt erwogen werden.*	

*Im Gegensatz zu Empfehlung 3.E4 bezieht sich diese Aussage auf die vaginalsonographische Messung außerhalb eines Screeningprogrammes.

Eine Indikation für eine Zervixlängenmessung bei asymptomatischen Einlingsschwangeren ohne hinsichtlich Frühgeburt belastete Anamnese besteht nach heutigem Wissensstand nicht.

Einzelne Autoren, vor allem Berghella, empfehlen trotzdem, am Ende des 2. Trimenons (18 - 24 SSW) eine einzelne Zervixlängenmessung durchzuführen, um Schwangere mit einer Zervixlänge von ≤ 25 mm möglichst frühzeitig zu identifizieren [109] Ungefähr 1% der Schwangeren haben eine Zervixlänge unterhalb von 25 mm [135], was den Daten

von Solomon entspricht (Abbildung 8). Eine Zervixlänge von 25 mm oder weniger ist etwas häufiger bei Nulliparae im Vergleich zu Multiparae ohne Frühgeburt in der Anamnese [135].

Wie im Falle einer praktisch zufällig ermittelten Zervixverkürzung dann vorgegangen werden soll, wird an anderer Stelle der Leitlinie wiederum ausführlich diskutiert. In Rede stehen Verlaufskontrollen, Progesteron, Pessartherapie und Zerklage. Die durch eine mögliche Therapie zu erzielende Senkung des Frühgeburtrisikos in dieser Patientengruppe ist jedoch entweder nicht bewiesen (z.B. Verlaufskontrollen, Zerklage) oder sehr gering (z.B. Progesteron) oder wird kontrovers (z.B. Pessar) diskutiert, so dass schon deshalb eine Zervixlängenmessung bei ansonsten symptomlosen Schwangeren ohne Frühgeburtsanamnese konsequenterweise unterbleiben sollte. Für die operative Zerklage gilt deren Anwendung in dieser Befundkonstellation sogar für bewiesenermaßen unwirksam, abgesehen davon, dass sie im 3. Trimenon möglichst nicht mehr erfolgen sollte. Die Frühgeburtenrate < 35 SSW konnte bei Schwangeren ohne Frühgeburt in der Anamnese und kurzer Zervix durch operative Zerklage nicht gesenkt werden (21% mit vs. 31% ohne Zerklage, relatives Risiko 0,84; 95% CI 0.60 - 1.17) [136]. Ein Einfluss auf die perinatale Mortalität ist in keiner Studie und keiner Metaanalyse belegt [119]. Neuere Daten aus einer retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie an 90 Schwangeren legen bei Verkürzung der Zervix zwischen 16 und 23 mm auf ≤ 10 mm die Anlage einer Zerklage nahe (längeres Intervall bis zur Entbindung (17.0 vs. 15.0 Wochen, $p=0.02$), signifikant weniger späte Frühgeburten (11.5% vs. 31.6%, $p=0.03$) [137].

Konsensbasierte Empfehlung 3.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei asymptomatischen Frauen mit Einlingsschwangerschaften und spontaner Frühgeburt oder Spätabort in der Anamnese sollte eine vaginalsonographische Zervixlängenmessung ab 16 SSW erfolgen.

Die sonographische Messung der Zervixlänge bei Frühgeburt in der Anamnese ist eine häufig durchgeführte Prozedur. Die Abstände zwischen den Messungen sind nicht definiert, hängen aber vom Verlauf der zurückliegenden, in einer Frühgeburt resultierenden Schwangerschaft und vom aktuellen Zervixbefund ab. Größere Studien konnten einen Effekt auf die Frühgeburtenrate nachweisen [77,138]. Im Falle der Durchführung einer operativen Zerklage nach Diagnose einer Zervixverkürzung ≤ 25 mm konnte die Rate an Frühgeburten/Spätaborten unterhalb von 24 SSW ($p=0.03$) und die perinatale Mortalität ($p=0.046$) signifikant gesenkt werden [138].

Konsensbasierte Empfehlung 3.E8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei asymptomatischen Frauen mit Zwillingschwangerschaft sollte eine vaginalsonographische Zervixlängenmessung ab 16 SSW erfolgen.

Mehrlingsschwangerschaften sind mit einem hohen Frühgeburtsrisiko assoziiert. In der Tat geht bei Mehrlingsschwangerschaften eine kurze Zervix im 2. Trimenon auch bei ansonsten fehlender Symptomatik mit einer erhöhten Frühgeburtenrate einher [139,140], allerdings sind die Interventionsmöglichkeiten in dieser Situation limitiert oder noch weniger belegt als bei Einlingen.

Mögliche Vorteile ergeben sich aus einer einzelnen Metaanalyse aus 2017, in die 6 randomisierte Studien an insgesamt 303 Zwillingschwangeren eingeschlossen waren und bei denen die Zervixlänge im 2. Trimenon ≤ 25 mm war. Der Metaanalyse zufolge führte vaginal appliziertes Progesteron im Vergleich zu Placebo zu einer Senkung der Frühgeburtenrate < 33 SSW (relatives Risiko (RR) 0.69, 95% CI 0.51 - 0.93; 50/159 (31%) vs 62/144 (43%)) [141]. Auch die relativen Risiken für die Outcomeparameter neonatale Mortalität, RDS (respiratory distress syndrom), Geburtsgewicht < 1500 g waren ebenfalls um im Durchschnitt 30-50% reduziert. In dieser Metaanalyse ist die Studie von El-Refaie, die Progesteron in einer täglichen Dosis von 400 mg einsetzte, mit 70,4 % gewichtet [142]. Diese Studie wurde inzwischen vom Journal zurückgezogen, da es für die Arbeit keine Zustimmung einer Ethikkommission gab und erhebliche Bedenken hinsichtlich der Validität und Integrität der Daten bestehen. Somit sind die Aussagen der o.g. Metaanalyse mit hoher Unsicherheit zu bewerten.

Darüber hinaus konnte in einer einzelnen Studie (ProTWIN-Trial) nachgewiesen werden, dass die Anwendung eines Zervixpessars bei Zervixlänge < 38 mm vor 20 SSW zu einer signifikanten Verbesserung des neurologischen Outcomes bei den Kindern im Alter von 3 Jahren führte [143]. Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Widerspruch zu anderen [144].

Möglicherweise sind bei Zwillingen serielle Messungen der Zervixlänge von Vorteil, um Schwangere mit besonders hohem Risiko für eine frühe Frühgeburt < 32 SSW zu identifizieren. Melamed et al. konnten 2016 in einer allerdings retrospektiven Analyse den Zusammenhang zwischen einer Zervixlänge unterhalb der 10. Perzentile (18+0 - 21+6 SSW 30 mm, 22+0 - 24+6 SSW 25 mm, 25+0 - 27+6 SSW 19 mm und 28+0 - 32+0 SSW 13 mm) und einer Frühgeburt belegen [145]. Obwohl bei den untersuchten Schwangeren mit kürzerer Zervix die Schwangerschaften statistisch signifikant früher endeten, war die Korrelation zwischen der Zervixlänge und dem Gestationsalter bei Geburt dennoch niedrig. Nur serielle Messungen in jedem der oben angegebenen Zeitintervalle ergaben zusammengenommen akzeptable Detektionsraten ($>80\%$) bei vertretbaren falsch-positiv-Raten ($< 20\%$). Aufgrund der eingeschränkten

Interventionsmöglichkeiten, insbesondere bei Geminischwangeren, bleibt die Frage offen, ob die hohen falsch-positiv Raten vertretbar sind. Jedenfalls liegen sie in der Studie von Melamed et al. für Frühgeburten < 32 SSW weit über der Prävalenz eines solchen Ereignisses.

Für ein Screening bei Drillingen oder höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften liegen keine systematischen Daten vor. Ob von den Ergebnissen bei Zwillingsschwangerschaften auf das Management bei Drillingen oder höhergradigen Mehrlingen extrapoliert werden kann, ist unklar.

Symptomatische Patientinnen

Konsensbasierte Empfehlung 3.E9	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei symptomatischen Frauen (Kontraktionen, palpatorisch beginnende Verkürzung oder beginnende Eröffnung des Muttermunds) soll eine vaginalsonographische Zervixlängenmessung erfolgen.	

Die sonographische Zervixlängenmessung hat sich bei der Beurteilung von Schwangeren, die sich vor 34 SSW mit Symptomen vorzeitiger Wehen vorstellen, klinisch etabliert. Eine kurze Zervix vor 34 SSW ist in allen Patientengruppen prädiktiv für eine Frühgeburt, wobei eine normal lange Zervix einen hohen negativen prädiktiven Wert hat.

Eine Metaanalyse aus 2016 konnte nachweisen, dass die Kenntnis der Zervixlänge bei diesem Kollektiv zu einer Reduktion der Frühgeburtenrate vor 37 SSW führen konnte (22 vs 35%; RR 0.64, 95% CI 0.44 - 0.94; 3 Studien [146-148]; n = 287) [120]. Der Tabelle der Outcomeparameter ist jedoch zu entnehmen, dass dieser Unterschied klinisch kaum relevant ist. So liegen die durchschnittlichen Gestationsalter bei Geburt in beiden Gruppen in 38 SSW. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren für Frühgeburt < 36 SSW, < 34 SSW, < 32 SSW, < 30 SSW und < 28 SSW alle nicht mehr signifikant. In der gesamten Studie wurden außerdem insgesamt nur ein einziges Kind (1/287) vor 28 SSW und insgesamt nur 4 Kinder (4/287) vor 30 SSW entbunden, so dass ein Einfluss auf die fetale Morbidität bzw. Mortalität kaum zu erwarten sind.

Somit ist die Verwendung der Zervixlängenmessung im Rahmen der Diagnostik einer vorzeitigen Wehentätigkeit und zur Beurteilung einer Muttermundwirksamkeit zwar etabliert und akzeptiert. Die Auswirkungen auf die perinatale Morbidität sind jedoch gering.

3.3 Biomarker

Konsensbasiertes Statement 3.S12	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die bisher verfügbaren Biomarker sind nicht geeignet, das Frühgeburtsrisiko bei asymptomatischen Schwangeren und nicht verkürzter vaginalsonographisch gemessener Zervixlänge vorherzusagen.	

In den letzten Jahren wurden über 30 Biomarker zur Vorhersage einer Frühgeburt bei asymptomatischen Schwangeren in Studien untersucht. Ein systematischer Review aus dem Jahr 2011 analysierte 72 Beobachtungsstudien mit insgesamt fast 90.000 Schwangeren [149]. Kein einziger Biomarker (weder als Einzelparameter noch die Kombination mehrerer Parameter) war klinisch für die Vorhersage einer Frühgeburt in dieser Situation geeignet. Bei den bisher in Studien untersuchten Biomarkern handelte es sich um inflammations-assoziierte Biomarker, Plazentaprotein- bzw. Plazentahormon-assoziierte Biomarker, Angiogenese-assoziierte Biomarker, Gerinnungs-assoziierte Biomarker, genetische Biomarker und Proteom-Biomarker.

3.3.1 Fibronektin

Von allen Biomarkern ist Fibronektin (fFN) der bisher am besten untersuchte zur Prädiktion der Frühgeburt. Er ist der einzige Biomarker, für den eine umfassende Datenlage zumindest bei symptomatischen Schwangeren (vorzeitige Wehen, Verkürzung oder Eröffnung des Muttermundes bzw. der Zervix) und bei asymptomatischen Schwangeren mit besonders hohem Risiko (Z.n. Frühgeburt) vorliegt.

Falsch positive Ergebnisse sind durch Geschlechtsverkehr innerhalb der zurückliegenden 24 Stunden, Blut oder digitale Untersuchung der Zervix beschrieben [150-152]. Eine transvaginale Sonographie beeinflusst das Testergebnis offenbar nicht [153]. Allerdings können intravaginale Gleitmittel, Seifen oder Desinfektionsmittel einen Einfluss auf das Testergebnis haben [154]. Dies wird allerdings durch eine weitere Studie relativiert [155].

Ein systematischer Review aus 2016 von 6 randomisierten klinischen Studien mit insgesamt 546 Schwangeren und V.a. drohende Frühgeburt, bei denen die fFN-Testergebnisse randomisiert dem behandelnden Arzt entweder bekannt gemacht oder unter Verschluss gehalten wurden, konnte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Hospitalisation, Tokolyse, Applikation antenataler Steroide oder Frühgeburtenrate nachweisen [156].

Allerdings wurden in dem systematischen Review diejenigen Studien, die neben dem fFN auch die sonographisch gemessene Zervixlänge berücksichtigten, ausgeschlossen, so dass keine Aussage dazugetroffen wurde, ob diese Feststellung auch für Schwangere mit Verkürzung der Zervixlänge (< 15 - 30 mm), d.h. für die typische Befundkonstellation, in der fFN-Test üblicherweise durchgeführt wird, gilt. Wie eine Metaanalyse aus 2018 zeigt, wird durch die Berücksichtigung einer verkürzten Zervixlänge unter 15 mm die Spezifität und der positive Vorhersagewert verbessert [157].

Qualitative fFN-Bestimmung

Bei der qualitativen fFN-Bestimmung kommt für die Unterscheidung zwischen positivem und negativem Testergebnis ein Schwellenwert von 50 ng/ml zur Anwendung. Der Test ist für Schwangere zwischen 22+0 und 34+0 SSW validiert, sofern kein Blasensprung vorliegt, die Muttermundweite < 3 cm beträgt und keine vaginale Blutung vorliegt.

Ein systematischer Review aus dem Jahr 2013 [158], in den 5 randomisierte Studien und 15 Anwendungsstudien bei symptomatischen Frauen mit Zeichen einer drohenden Frühgeburt eingeschlossen wurden, ergab folgende Ergebnisse:

- Geburt innerhalb von 7-10 Tagen: Sensitivität 76.7%, Spezifität 82.7%
- Geburt < 34 SSW: Sensitivität 69.1%, Spezifität 84.4%
- Geburt < 37 SSW: Sensitivität 60.8%, Spezifität: 82.3%

Dies wird auch in einer Metaanalyse aus 2018 bestätigt [157].

Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2019, in die 6 randomisiert kontrollierte Studien an insgesamt 546 Schwangeren zwischen 23+0 und 34+6 SSW eingeschlossen wurden, konnte bei Kenntnis des fFN-Ergebnisses nur eine nicht signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate nachweisen (29.2% vs. 21.6%, RR 0.72, 95 % CI 0.52 – 1.01). Auf die Frühgeburtenrate vor 28+0 oder vor 34+0 SSW, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht <2500g, perinatale Mortalität, Tokolyse, antenatale Kortikosteroidgabe, Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation oder auf die Rate präpartaler Krankenhausaufenthalte konnte ebenfalls kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden [159].

Quantitative fFN-Bestimmung

Die quantitative Bestimmung von fFN erhöht den prädiktiven Wert des Tests gegenüber dem qualitativen Vorgehen mit einem Schwellenwert von 50 ng/ml [160-162]. Bei symptomatischen Schwangeren lagen in einer verblindeten prospektiven Studie die positiven prädiktiven Werte für Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen bei Schwellenwerten von 10, 50, 200 und 500 ng/m bei 11, 20, 37 und 46% [160]. Für die Vorhersage einer Frühgeburt < 34 SSW lagen die positiven prädiktiven Werte bei 19, 32, 61 und 75%.

Es gibt Hinweise darauf, dass die Kombination des quantitativen fFN-Tests mit der vaginalsonographischen Messung der Zervixlänge bei symptomatischen Schwangeren zur Berechnung eines individuellen Frühgeburtsrisikos innerhalb der folgenden 7, 14 oder 28 Tage bzw. des Frühgeburtsrisikos vor 30, der 34 bzw. 37 Schwangerschaftswochen verwendet werden kann [163]. Der Algorithmus ist in Form der QUIPP-App verfügbar [164-166] (siehe unten). Es wird darauf hingewiesen, dass die QUIPP-App, die am King's College in London entwickelt wurde, unseres Wissens nicht als Medizinprodukt zugelassen und zertifiziert ist. Die App ist allerdings weiter verfügbar. Eine letzte Überarbeitung erfolgte nach Angaben des Versionsverlaufs im Jahr 2019 (Stand 17.1.2022). Neueren Daten zufolge wird durch die Anwendung der QUIPP-App die Rate an unnötig behandelten Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit nicht reduziert [167].

3.3.1.1 Asymptomatische Patientinnen

Konsensbasierte Empfehlung 3.E10	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei asymptomatischen Schwangeren mit Risikofaktoren für eine spontane Frühgeburt sollte kein Einsatz von Biomarkern zur Einschätzung des Frühgeburtsrisiko erfolgen.	
Bei asymptomatischen Schwangeren ohne Risikofaktoren für eine spontane Frühgeburt soll kein Einsatz von Biomarkern zur Einschätzung des Frühgeburtsrisiko erfolgen.	

Die generelle Bestimmung des fFN ist bei asymptomatischen Schwangeren mit Risikofaktoren für eine Frühgeburt (z.B. Z.n. Frühgeburt) nicht indiziert. Ein fFN ≥ 50 ng/ml, gemessen zwischen 22+0 und 27+6 SSW ergab nur eine Sensitivität von 46,5% und einen positiv prädiktiven Wert von 23,7% für Vorhersage einer Frühgeburt < 34 SSW [168].

Nichtsdestotrotz mag es Einzelfälle mit besonderer Anamnese geben, bei denen die Bestimmung des fFN eine zusätzliche diagnostische Hilfe sein kann. In einem in Form einer App verfügbaren Algorithmus (QUIPP-Software, in Deutschland verfügbar) ließe sich in einem solchen Fall mit Hilfe des quantitativen fFN und weiterer Parameter (vaginalsonographisch gemessene Zervixlänge, demographische Parameter, geburtshilfliche Anamnese wie z.B. nach Frühgeburt, nach frühem vorzeitigem Blasensprung, v.a. vorzeitige Wehen) das Risiko für eine Frühgeburt innerhalb von 1 Woche, innerhalb von 2 Wochen und das Risiko für eine Frühgeburt insgesamt (d.h. vor 37+0 SSW) berechnen [164,169].

Bei asymptomatischen Schwangeren ohne Risikofaktoren für eine spontane Frühgeburt ist fFN nicht als Screeninginstrument geeignet. In der größten prospektiven Kohortenstudie (n=9410) zur Anwendung von fFN bei asymptomatischen Erstgebärenden mit Einlingsschwangerschaften ohne erhöhtes Risiko und einer Zervixlänge von >15 mm lagen die Sensitivität und der positive prädiktive Wert für ein zwischen 22 und 30 SSW gemessenes fFN ≥ 50 ng/ml für eine Frühgeburt < 32 SSW bei 32.1 bzw. 3.1% [170]. Auch die Verwendung höherer oder niedrigerer Schwellenwerte verbesserte die Testqualität nicht.

3.3.1.2 Symptomatische Patientinnen

Konsensbasiertes Statement 3.S13	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Bei symptomatischen Schwangeren kann – neben der vaginalsonographischen Zervixlängenmessung – der negative prädiktive Wert* der Biomarker aus dem zervikovaginalen Sekret bei einer Zervixlänge zwischen 15 und 30 mm dazu beitragen, das Frühgeburtsrisiko für die nächsten 7 Tagen einzuschätzen.</p> <p>*negativer Vorhersagewert</p>	

Es gibt Hinweise darauf, dass ein zervikovaginaler Abstrich zum Nachweis von fFN zur Vorhersage einer Frühgeburt innerhalb von 7 (-14) Tagen bei symptomatischen Schwangeren (Kontraktionen, palpatorisch beginnende Verkürzung oder Eröffnung des Muttermunds) verwendet werden kann. Die quantitative fFN-Bestimmung kann dabei die Entscheidung für oder gegen therapeutische Maßnahmen bei symptomatischen Patientinnen (z.B. Applikation antenataler Steroide) vor allem im Intermediärbereich der Zervixlänge (15-30 mm) unterstützen.

Die prädiktiven Werte für die Vorhersage einer Frühgeburt für mehr als 14 Tagen sind unzureichend, auch wenn sie sich (z.B. mithilfe der QUIPP-App) individuell berechnen lassen.

Inwiefern die anderen Biomarkertests (PAMG-1, IGFBP-1) vergleichbar sind, ist Gegenstand der gegenwärtigen wissenschaftlichen Diskussion [157].

In Anbetracht fehlender prospektiv randomisierter Studien ist eine abschließende vergleichende Bewertung dieser Biomarker bis auf Weiteres nicht möglich.

3.3.2 Weitere Biomarker

Ähnlich wie fFN zeigen der vaginale oder zervikale Nachweis von Placental α -microglobulin-1 (PAMG-1) [171-173] oder die phosphorylierte Form von insulin-like growth factor binding protein 1 (phIGFBP-1) [174] eine Separation der choriodezidualen Grenzfläche bei Wehentätigkeit oder einen Blasensprung an. Für beide Proteine sind kommerziell erhältliche Schnelltests zur Prädiktion der Frühgeburt verfügbar.

In der größten Studie, in die 796 Schwangere mit Zeichen vorzeitiger Wehen eingeschlossen worden waren, lagen die Sensitivitäten von PAMG-1 und fFN für eine spontane Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen bei 50% (3 von 6) bzw. 67% (4 von 6), wohingegen die Spezifitäten 98.4% (619/629) und 85.7% (539/629) betragen. Der positiv prädiktive Wert für PAMG-1 für Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen war 23.1% (3/13), für fFN von 4.3% (4/94). Die negativen prädikativen Werte lagen bei 99.5% (619/622) für PAMG-1, bei 99.6% (539/541) für fFN. Vor allem war aber die falsch positiv Rate bei PAMG-1 deutlich niedriger als die des fFN [172]. Eine andere prospektive Beobachtungsstudie (403 Schwangere) verglich PAMG-1 mit phIGFBP-1 bei Schwangeren mit vorzeitigen Wehen zwischen 20+0 und 36+6 SSW (kein Blasensprung, Muttermundweite ≤ 3 cm, Zervixlänge 15 bis 30 mm). Demnach hatten beide Tests eine vergleichbare Aussagekraft bezüglich Entbindung innerhalb von 7 Tagen. Auch hier war die falsch positiv Rate deutlich niedriger bei PAMG-1 im Vergleich zu phIGFBP-1 [175].

Eine Metaanalyse aus 2018 zum Vergleich der drei Biomarker fFN, PAMG-1 und IGFBP-1 bei Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit zeigt, dass der positiv-prädiktive Wert von PAMG-1 deutlich höher ist als bei den anderen beiden Markern (76.3% vs. 34.1% und 35.2%), während der negativ-prädiktive Wert aller drei Biomarker gleich hoch ist und keine signifikanten Unterschiede zeigt (zwischen 93.3% und 98.7%) [157].

4 Primäre Prävention

4.1 Progesteron

Konsensbasierte Empfehlung 4.E11	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft kann nach vorangegangener spontaner Frühgeburt eine Gabe von Progesteron beginnend ab 16+0 SSW bis 36+0 SSW erwogen werden.	

Dosierung: 17-OHPC (17 α -hydroxyprogesterone caproate) wird i.m. in einer wöchentlichen Dosierung von 250 mg appliziert [176,177]. Progesteron wird in den Studien teils oral (200-400 mg täglich), teils vaginal (90 mg Gel, 100-200 mg Kapsel täglich) angewendet [178-182].

Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2013 zeigte bei Schwangeren nach vorangegangener Frühgeburt (6 Studien, n=1453 Frauen) signifikante Vorteile einer Progesterontherapie im Vergleich zu Plazebo (siehe Tabelle 13) [183]. Es wurden allerdings die unterschiedlichen Gestagentypen sowie Applikationswege und Dosierungen nicht getrennt untersucht. Auf Grund negativer Ergebnisse aktueller Studien ist allerdings die Datenlage für den Einsatz von Gestagenen heute deutlich uneinheitlicher geworden.

Tabelle 13 Effekte einer Therapie mit Progesteron in Einlingsschwangerschaften nach vorangegangener Frühgeburt [183]

Outcome	RR	95% CI
Frühgeburt < 34 SSW	0.31	0.14 – 0.69
Frühgeburt < 37 SSW	0.55	0.42 – 0.74
Perinatale Mortalität	0.50	0.33 – 0.75
Geburtsgewicht < 2500g	0.58	0.42 – 0.79
Neonatale Beatmung	0.40	0.18 – 0.90
Auftreten NEC ^a	0.30	0.10 – 0.89

Aufnahme auf NICU ^b	0.24	0.14 – 0.40
--------------------------------	------	-------------

^aNEC = Nekrotisierende Enterokolitis; ^bNICU = Neonatal Intensiv Care Unit (Neugeborenenintensivstation)

Die randomisierte, plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit großer Fallzahl von O'Brien et al. unter Einschluss von 659 Schwangeren mit vorangegangener Frühgeburt konnte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Frühgeburtenrate ≤ 32 SSW feststellen bei Frauen, die zwischen der 18 und 23 SSW eine Therapie mit 90 mg Progesterongel oder Plazebo begonnen hatten [178].

Seit der Cochrane-Analyse sind weitere Studien zu dieser Indikation publiziert worden. Eine multizentrische, randomisierte, plazebokontrollierte Studie aus dem Jahr 2017 konnte bei 787 Schwangeren im Z.n. Frühgeburt, die 100 mg vaginales Progesteron beginnend zwischen 20-24 und 34 SSW erhielten, keine niedrigere Rate eines neonatalen Atemnotsyndroms (primäres Outcome) und keine niedrigere Rate einer Frühgeburt vor 37 SSW aufzeigen [184]. Die Autoren schlagen eine Metaanalyse der individuellen Patientendaten („individual participant data meta-analysis) der klinischen Studien vor, um diejenige Untergruppe zu identifizieren, die von einer Progesterongabe profitiert. Hier sollten auch die Daten der randomisierten, plazebo-kontrollierten OPPTIMUM-Studie von Norman et al. Eingang finden, in der ein sehr heterogenes Kollektiv von n=1228 Frauen mit Einlingsschwangerschaften mit 200 mg täglich vaginalem Progesteron oder Plazebo beginnend von 22–24 SSW bis 34 SSW behandelt wurde [179]. Eingeschlossen wurden Patientinnen im Z.n. Frühgeburt ≤ 34 SSW, aber auch mit Zervixlänge ≤ 25 mm sowie mit einem positiven fetalen Fibronektintest kombiniert mit weiteren klinischen Risikofaktoren.

Auch zum oralen Applikationsweg liegen randomisierte plazebo-kontrollierte Studien vor [180,181,185]. Eine Studie aus dem Jahr 2017 zeigte bei 212 Einlingsschwangerschaften im Z.n. Frühgeburt, die mit 100 mg oralem Progesteron alle 6 Stunden beginnend in 14-18 SSW oder Plazebo behandelt wurden, eine signifikant höhere Schwangerschaftswoche bei Entbindung in der Progesterongruppe (35.4 SSW vs. 33.9 SSW in der Plazebogruppe, $p=0.01$) [181]. Zudem war die Gabe von oralem Progesteron mit einer niedrigeren neonatalen Mortalität und einem kürzeren Aufenthalt der Kinder auf der neonatalen Intensivstation verbunden [181]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2019 zum oralen Applikationsweg bei asymptomatischen Einlingsschwangerschaften nach vorangegangener spontaner Frühgeburt, die insgesamt drei Einzelstudien mit insgesamt 386 Patientinnen einschließt, zeigte ein signifikant reduziertes Risiko einer Frühgeburt vor 37 und 34 SSW, ein signifikant verlängertes Schwangerschaftsalter bei Geburt bei zudem verbessertem neonatalen Outcomes (u.a. verminderte Rate einer Aufnahme auf die neonatale Intensivstation, geringere Inzidenz an RDS und höheres Geburtsgewicht) [186]. Maternale Nebenwirkungen wie Schwindel, Müdigkeit und vaginale Trockenheit waren signifikant

häufiger zu finden in der Gruppe von Schwangeren, die mit Progesteron behandelt wurden.

Im angelsächsischen Raum ist die intramuskuläre (i.m.) Anwendung von 17-OHPC (17 α -hydroxyprogesterone caproate) verbreitet (aufgrund der längeren Halbwertszeit des synthetischen Progesteronderivates (7.8 Tage im Vergleich zu nativem Progesteron: 35-55 Stunden) muss dieses nur einmal wöchentlich appliziert werden) [187]. Meis et al. zeigten eine signifikante Reduktion der Frühgeburt bei Schwangeren im Z.n. Frühgeburt (n=310), welche 17-OHPC (250 mg, 1 x wöchentlich) oder Placebo beginnend zwischen 16-20 SSW erhielten [176]. Zudem zeigten die Neugeborenen in der 17-OHPC-Gruppe eine signifikant niedrigere Rate für eine NEC, IVH und Sauerstoffgabe. Inzwischen liegen die Ergebnisse der sogenannten PROLONG-Studie (Progestin's Role in Optimizing Neonatal Gestational Length, PROLONG-Trial) vor, die im Rahmen der Zulassung von 17-OHPC von der Food and Drug Administration in den USA als konfirmatorische Studie gefordert worden war [188]. Sie sollte die Wirksamkeit von 17-OHPC hinsichtlich Frühgeburt und neonataler Morbidität, aber auch Sicherheitsaspekte untersuchen und war in Abstimmung mit der FDA geplant worden bei im wesentlichem vergleichbarem Design zu der Studie von Meis et al. [176].

Patientinnen für den PROLONG-Trial wurden in insgesamt 93 Zentren aus neun verschiedenen Ländern rekrutiert. Es konnte keine signifikante Reduktion der Frühgeburt bei Schwangeren im Z.n. Frühgeburt, die 17-OHPC (n=1130, 250 mg, 1 x wöchentlich) oder Placebo (n=578) beginnend zwischen 16-20 SSW erhalten hatten, gezeigt werden. Eine Metaanalyse aus 2021 zeigte, unter Verweis auf eine erhebliche Heterogenität zwischen den Studien vor allem bezüglich der Risikofaktoren für Frühgeburt, beim Vergleich von 17-OHPC versus Placebo keine signifikante Reduktion der Frühgeburtenraten vor 37, 35 und 32 SSW sowie keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Rate an Fehlgeburten vor 20 SSW und fetalen Mortalität (antepartal oder intrapartal) nach 20 SSW und der neonatalen Morbidität bei Einlingsschwangerschaft im Z.n. vorangegangener Frühgeburt [189].

Es liegen zudem fünf klinische Studien und zwei Metaanalysen vor, welche einen direkten Vergleich von vaginalem Progesteron und 17-OHPC in dem Kollektiv Z.n. Frühgeburt anstellen [190-196]. Die beiden Metaanalysen aus dem Jahr 2017 zeigen eine signifikant niedrigere Rate einer Frühgeburt vor 32 und 34 SSW bei einer Therapie mit vaginalem Progesteron im Vergleich zu 17-OHPC für Einlingsschwangerschaften im Z.n. Frühgeburt, bei zudem geringeren Nebenwirkungen in der Progesteron-Gruppe [193,194]. Die Anwendung von vaginalem Progesteron war mit einer niedrigeren Rate einer Aufnahme der Kinder auf die Neugeborenenintensivstation assoziiert [194].

Eine Metaanalyse individueller Patientendaten aus 2021 verglich vaginales Progesteron, 17-OHPC und orales Progesteron gegenüber Placebo oder gegeneinander bei asymptomatischen Schwangeren mit einem Risiko für eine Frühgeburt [197]. Es wurde ein relativ heterogenes Kollektiv aus Daten von 31 Einzelstudien (n=11644 Patientinnen und 16185 Kinder) eingeschlossen, wobei die Studien in Einlingsschwangerschaften sowohl Schwangere mit und ohne vorangegangene

Frühgeburt als auch mit und ohne kurze Zervix beinhalteten. Frühgeburt vor 34 SSW war in der Gruppe der Einlingsschwangerschaften reduziert, die mit vaginalem Progesteron (9 Studien, 3769 Patientinnen, RR 0.78, 95% CI 0.68 - 0.90), 17-OHPC (5 Studien, 3053 Patientinnen, RR 0.83, 95% CI 0.68 - 1.01) und oralem Progesteron (2 Studien, 183 Patientinnen, RR 0.60, 95% CI 0.41 - 0.90) behandelt wurden.

4.1.1 Mögliche unerwünschte Wirkungen einer Gabe von Progesteron und 17-OHPC

Lokale Reaktionen wie Schmerz, Schwellung, Juckreiz, Rötung und Blutergüsse sowie das Auftreten einer Diarrhoe können aus der intramuskulären Gabe von 17-OHPC resultieren [176]. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich für Kinder mit einem durchschnittlichen Alter von 48 Monaten, welche in utero 17-OHPC exponiert waren, keine Unterschiede hinsichtlich der körperlichen und neurologischen Entwicklung [198].

Eine 2022 publizierte Studie aus den USA untersuchte die Assoziation zwischen einer in-utero Exposition zu 17-OHPC und des Krebsrisikos der Nachkommen [199]. Es wurden Daten von über 18000 Mutter-Kind-Paaren aus den Jahren 1959-1966 analysiert, wobei Krebsdiagnosen der Kinder bis in das Jahr 2019 nachverfolgt wurden (n=234 Kinder mit in-utero Exposition vs. n=18517 ohne Exposition zu 17-OHPC). Sie beschreibt ein höheres Krebsrisiko für Nachkommen, die in der Schwangerschaft im ersten Trimester 17-OHPC exponiert waren (aHR 2.57; 95% CI 1.59 - 4.15). Zudem stieg das Risiko mit der Anzahl der Injektionen. Fand die erste Exposition im 2. (aHR 1.24; 95% CI 0.46 - 3.32) oder 3. (aHR 0.82; 95% CI 0.18 - 3.80) Trimester statt, so zeigte sich keine Assoziation mit dem Krebsrisiko, jedoch war die Fallzahl für diese Gruppe klein (n=69 der 234 exponierten Kinder, wovon 5 mit Krebs diagnostiziert wurden).

Für die orale Gabe ist eine erhöhte Rate an Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit und vaginale Trockenheit beschrieben [181,186,200,201]. Mit dem vaginalen Applikationsweg von Progesteron soll eine geringere systemische bei einer erhöhten lokalen Bioverfügbarkeit erreicht werden (first uterine pass effect) [202]. Die Gabe von Progesteron vaginal wird mit einem verstärkten vaginalen Ausfluss assoziiert, jedoch nicht mit einer erhöhten Rate an Müdigkeit und Kopfschmerzen [100,178].

Es liegen mehrere Studien vor, die die neurologische Entwicklung von Kindern untersuchen, welche in utero in der Schwangerschaft exogenem Progesteron ausgesetzt waren. Es besteht derzeit kein Nachweis eines negativen Effekts von vaginalem Progesteron auf die neurologische Entwicklung der in utero exponierten Kinder (untersucht bis zum Alter von 2 Jahren und erste Daten auch bis 8 Jahre) [203-207]. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit der Einschätzung einer Cochrane-Analyse aus 2013 [183].

Weitere Studien, welche einen längeren Zeitraum des Follow-up untersuchen, sind erforderlich, bevor eine abschließende Beurteilung abgegeben werden kann. Die

aktuellen Daten zu möglichen Krebsrisiken für Kinder, die während der Schwangerschaft 17-OHPC exponiert waren, machen eine besonders strenge Nutzen-Risiko Abwägung für den Einsatz von 17-OHPC notwendig. Bei Einsatz von Progesteron zur Prävention einer Frühgeburt handelt es sich um einen Off-label-Use.

4.2 Zerklage/Totaler Muttermundsverschluß

Konsensbasierte Empfehlung 4.E12	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft nach vorangegangener spontaner Frühgeburt bzw. Spätabort(en) kann die Anlage einer primären (prophylaktischen) Zerklage erwogen werden. Der Eingriff sollte ab dem frühen 2. Trimenon vorgenommen werden.	

Der Nutzen einer sekundären Zerklage bei Frauen mit Z.n. Frühgeburt und Verkürzung der Zervixlänge auf ≤ 25 mm vor 24+0 SSW steht mittlerweile außer Frage. In der Beratung von Patientinnen mit Z.n. Frühgeburt wird man jedoch auch häufig mit der Frage konfrontiert, inwieweit eine frühe Zerklageanlage vor Auftreten einer Zervixverkürzung wirksam sein könnte.

Auch dieser Aspekt wurde eingehend analysiert. Weder für die Prävalenz der Frühgeburt noch für die perinatale Mortalität konnte bei diesem Vorgehen gegenüber einer sekundären Zerklage ein Nachteil beobachtet werden [208]. Durch ein abwartendes Verhalten kann die Zahl der operativen Eingriffe um 58% reduziert werden. Allerdings sollte bedacht werden, dass die durch ihr Schicksal verängstigten Patientinnen oft auf eine frühzeitige Anlage einer Zerklage drängen. Sie stehen dem Ansatz, erst bei einer Verkürzung der Zervixlänge im weiteren Verlauf der Schwangerschaft eine Zerklage anzulegen, häufig sehr skeptisch gegenüber. Deshalb sollte bei der Beratung über eine primäre oder sekundäre Zerklage auch dieser Aspekt Berücksichtigung finden.

Konsensbasiertes Statement 4.S14	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft nach vorangegangener spontaner Frühgeburt bzw. Spätabort(en) gibt es Hinweise, daß die Anlage eines totalen Muttermundverschlusses (TMMV) die Rate an Frühgeburten reduzieren kann. Der Eingriff sollte im frühen 2. Trimenon vorgenommen werden.	

Der TMMV wurde erstmals 1981 von Saling beschrieben und bei Frauen mit anamnestischem Risiko für Spätabort und/oder extremer Frühgeburt angewandt. In der Originalarbeit von 1981 erfolgte der Eingriff bei 10 Patientinnen zwischen 9 und 17 SSW. Es liegen keine prospektiv randomisierten Studien vor, die den Nutzen einer präoperativen mikrobiellen Diagnostik, einer perioperativen Antibiose oder Tokolyse beim TMMV untersucht haben. In einer 1996 publizierten Arbeit wurden die Ergebnisse von 11 deutschen Kliniken zum TMMV erörtert. Eine präoperative mikrobiologische Diagnostik erfolgte in allen Einrichtungen, ebenso eine perioperative Gabe von Antibiotika und Tokolytika mit Ausnahme an der Abteilung für Geburtsmedizin Berlin-Neukölln in der Zeit bis 1990 [209]. Da bei einem TMMV im Gegensatz zur Zerklage theoretisch die Gefahr eines Keimeinschlusses durch die operative Technik und damit eine potentielle Gefahr für Fetus und Mutter besteht, sollte bis zum Vorliegen weiterer Daten eine präoperative mikrobielle Diagnostik und perioperative Antibiose erfolgen. Bis heute stehen keine randomisierten, prospektiven Studien zur Verfügung, die den Nutzen eines TMMV bei Verkürzung der Zervixlänge auf unter 15mm absichern. Die Operationstechnik zum TMMV unterscheidet sich in den internationalen Zentren erheblich, so dass eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse schwierig ist.

Die 2013 publizierte prospektiv randomisierte Multizenter-Studie von Brix und Mitarbeitern, die den zusätzlichen Nutzen eines TMMV zur Zerklage untersuchte, konnte keinen Vorteil für dieses Verfahren nachweisen [210]. Jedoch erfolgte die Technik des TMMV in modifizierter Form und wurde in den verschiedenen Zentren unterschiedlich durchgeführt. Die Modifikation bestand darin, auf eine Anfrischung des Gewebes zu verzichten und die vordere auf die hintere Muttermundlippe zu vernähen. Darüber hinaus erfolgte der Verschluß auch bei Frauen bis 27 SSW. Die Studie erlaubt auf Grund dieser methodischen Schwächen keine Aussage über den Stellenwert des TMMV in der Reduktion des Frühgeburtsrisikos bei belasteter Anamnese.

Konsensbasiertes Statement 4.S15	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
<p>Bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft, die in einer vorangegangenen Schwangerschaft trotz Anlage einer primären oder sekundären vaginalen Zerklage einen Spätabort oder eine Frühgeburt < 28 SSW erlitten haben, ist die primäre abdominale Zerklage eine Option, um das Frühgeburtsrisiko zu reduzieren. Die Anlage der Zerklage soll vor der Schwangerschaft und in einem Zentrum mit einschlägiger Erfahrung erfolgen.</p>	

Eine prospektiv randomisierte Studie verglich bei Frauen, die in einer vorangegangenen Schwangerschaft trotz Anlage einer vaginalen Zerklage einen Spätabort oder eine extreme Frühgeburt erlitten hatten, den Effekt einer abdominalen (N = 39) mit der einer

hohen (N = 39) oder einer tiefen vaginalen Zerklage (N = 33). Die abdominale Zerklage wurde per Laparotomie durchgeführt. Die Frühgeburtenrate < 32 SSW war nach abdominaler Zerklage signifikant niedriger als nach tiefer vaginaler (8% (3/39) v 38% (15/39); RR 0.23, 95% CI 0.07 - 0.76). Die number needed to treat für die Vermeidung einer Frühgeburt lag bei 3.9 (95% CI 2.2 – 13.3). Es bestand kein Unterschied in der Frühgeburtenrate zwischen hoher und tiefer vaginaler Zerklage (38% (15/39) vs 33% (11/33); RR 1.15 (95% CI 0.62 - 2.16)[211,212].

Ein in 2022 publizierter systematischer Review und Metaanalyse mit 43 Studien zeigte, daß durch eine abdominale Zerklage per Laparoskopie ein Zugewinn von im Mittel 14.86 SSW und per Laparotomie von 12.79 SSW beobachtet werden konnte [213].

In einer Serie von 69 Patientinnen berichteten Ades et al., von 4 Komplikationen bei abdominaler Zerklage per Laparotomie (4/18). In drei Fällen lag eine Blutung mit einem Volumenverlust von 250 – 300 ml vor, in einem Fall eine Wundinfektion. Bei abdominaler Zerklage per Laparoskopie beobachteten sie nur eine Komplikation (1/51). Hierbei handelte es sich um eine Blasenverletzung, die intraoperativ versorgt wurde. In der Laparoskopie-Gruppe war keine Konversion auf eine Laparotomie notwendig [214].

4.3 Bakterielle Vaginose

Konsensbasiertes Statement 4.S16	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine von Laktobazillen dominierte vaginale Mikrobiota mit normalen pH – Werten übt eine protektive Wirkung auf den Schwangerschaftsverlauf hinsichtlich Frühgeburt oder Spätabort aus.	

Konsensbasierte Empfehlung 4.E13	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Schwangere mit symptomatischer bakterieller Vaginose sollten aufgrund ihrer Beschwerden antibiotisch behandelt werden.	

Konsensbasiertes Statement 4.S17

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Diagnostik (einschließlich von Surrogatparametern wie dem vaginalen pH-Wert) auf eine asymptomatische und symptomatische bakterielle Vaginose und deren Behandlung senkt die Rate an Frühgeburten nicht generell.

Die pH-Metrie (Selbstmessung oder ärztlich durchgeführte vaginale Bestimmung) hat traditionsbedingt einen Stellenwert im Screening. Die Sensitivität bei pH > 5 lag für die bakterielle Vaginose für einen Nugent-Score > 7 in einer Studie mit über 1200 Schwangeren zwischen 13 + 0 und 19 + 6 SSW bei 21.9 %, die Spezifität bei 84.5 %. Auf andere Pathologien wurde nicht untersucht [215].

Unter Mitwirkung von Autoren der gleichen Forschungsgruppe wurde 2011 im Deutschen Ärzteblatt eine Studie publiziert [216], bei der vier Ersatzkassen das von 2004 bis 2006 angebotene Modellprojekt zur Vermeidung von Frühgeburten mittels vaginaler pH-Selbstmessung evaluiert haben. Nach Anforderung der Testhandschuhe sollten Schwangere die Messung des Scheiden-pH-Werts zwischen 12 und 32 Schwangerschaftswochen (SSW) zweimal wöchentlich durchführen. Sie waren darauf hingewiesen worden, auffällige Messergebnisse gynäkologisch abklären zu lassen. Entscheidungen zum weiteren diagnostischen und/oder therapeutischen Vorgehen oblagen den behandelnden Gynäkologen. Die Screening-Intervention war unter anderem hinsichtlich Effektivität evaluiert worden. Primärer Ergebnisparameter ist die Rate der Frühgeburten vor der 37+0 SSW. In die prospektiv und kontrolliert durchgeführte Studie wurden die Geburtsjahrgänge 2004, 2005 und 2006 der beteiligten Krankenkassen aus fünf Bundesländern einbezogen. Verglichen wurden Schwangerschaften mit (Interventionsgruppen [IG]) und ohne Testhandschuhanforderung (Kontrollgruppen [KG]). Die Datenbasis bildeten Daten der Geschäftsstellen Qualitätssicherung Geburtshilfe/Perinatalerhebung und Abrechnungsdaten der beteiligten Krankenkassen. Der erwartete Selbstselektionsbias wurde mittels Propensity Score Matching und multivariater Adjustierung kontrolliert. Die Untersuchungsstichprobe umfasste 149 082 Entbindungen. 13 % der Schwangeren hatten Testhandschuhe angefordert, etwa die Hälfte bis 16 SSW. Erwartungsgemäß beteiligten sich verstärkt Schwangere mit erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt. Die Frühgeburtenrate < 37+0 SSW war in der Interventionsgruppe geringfügig höher als in der Kontrollgruppe (IG: 7,97 %; KG: 7,52 %; Relatives Risiko 1,06; 95-%-Konfidenzintervall 1,00–1,12). Dieser Unterschied war in der gematchten Analyse knapp statistisch signifikant, in der multivariaten Analyse dagegen nicht. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Effektivität der Screening-Intervention hinsichtlich Frühgeburten < 37+0 SSW nicht belegt werden konnte.

Bei der im November 2016 im Freistaat Thüringen von der Landesregierung und dem Berufsverband der Frauenärzte begonnenen und auf pH-Screening > 14 SSW basierenden Frühgeburtenvermeidungsaktion war eine kontinuierliche Reduktion der frühen Frühgeburten ($\leq 32+0$ SSW) von 1.46 % auf 1.10 % im Jahr 2020 zu beobachten gewesen [217]. Ein derart deutlicher Rückgang war in keinem vergleichbaren anderen Bundesland zu verzeichnen, war aber vergleichbar mit den Daten aus Thüringen aus dem Jahr 2000 [218] sowie bundesweit 2011 [216]. Was im Einzelnen zu diesen Ergebnissen geführt hat, ist aus dem strategischen Screening-Ansatz nicht abzuleiten.

Aufgrund der Unklarheit, wie auf einen erhöhten pH-Wert therapeutisch reagiert werden soll und welche Nebenwirkungen durch eine konsekutive Therapie bei gleichzeitig unklarem Effekt (abgesehen von der psychischen Belastung bei auffälligem Befund) in Kauf zu nehmen sind, ist die pH-Selbstmessung nur in Einzelfällen nach ausführlicher Beratung in Erwägung zu ziehen.

Es sei der Form halber darauf hingewiesen, dass sich die pH-Selbstmessung bisher nur im deutschsprachigen Raum einschließlich der Schweiz etabliert hat.

Konsensbasiertes Statement 4.S18	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Es gibt Hinweise, daß die Diagnostik und Behandlung einer asymptomatischen und symptomatischen bakteriellen Vaginose vor 23+0 SSW die Rate an Frühgeburten < 37+0 SSW senkt.	

Es ist durch etliche Studien vor allem der 1980er und 1990er Jahre belegt, dass eine Assoziation zwischen Infektionen des Genitaltrakts und dem Auftreten von Frühgeburten besteht. Zahlreiche Metaanalysen von Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien belegen dies [219,220]. Nach Flynn et al. steigt das Frühgeburtsrisiko um den Faktor 1.85 (95 % CI 1.62 – 2.11), nach Leitich et al. um den Faktor 2.19 (95 % CI 1.54 – 3.12) [219,220]. Die Preterm Prediction Study ergab bei Nachweis einer bakteriellen Vaginose zwischen 22 und 24 SSW eine signifikante Risikosteigerung um den Faktor 2.7 (95 % CI 1.6 – 4.6) für Frühgeburten vor 32+0 SSW, während für Frühgeburten vor 35+0 SSW und vor 37+0 SSW keine signifikante Risikoerhöhung mehr nachweisbar war (1.4 (95 % CI 0.9 – 2.0) und 1.3 (95 % CI 0.98 – 1.6) [116]. Insgesamt ist der Einfluss von Infektionen auf das Risiko für eine Frühgeburt also beobachtbar, er ist aber als sehr gering einzustufen.

Die Frage, ob neben der Assoziation auch ein echter Kausalzusammenhang besteht, ist nicht eindeutig zu belegen. Ebenso wenig ist eindeutig zu belegen, ob die Therapie einer Infektion – vor allem einer subklinischen – sinnvoll ist [219,221]. Kekki et al. konnten beispielsweise in einer der größten prospektiv randomisierten Studie zeigen, dass bei

gesicherter bakterieller Vaginose (10 - 17 SSW, keine Frühgeburtsanamnese) deren Behandlung mit Clindamycin zwar erfolgreich ist, dass die Elimination der bakteriellen Vaginose aber keinen Einfluss auf das Frühgeburtsrisiko hat [222]. Bis heute gibt es nur eine einzige Studie [223], bei der mit Hilfe einer Gramfärbung zu Beginn des 2. Trimenons auf bakterielle Vaginose gescreent und der Befund dann randomisiert entweder mitgeteilt oder nicht mitgeteilt und danach entsprechend therapiert wurde (bei Befundmitteilung mit Clindamycin, bei Nicht-Mitteilung nach damals üblichem Standard). Im „Mitteilungsarm“ der Studie lag die Frühgeburtenrate < 37 SSW bei 3.0% vs. 5.3% im „Nicht-Mitteilungsarm“ und war damit signifikant unterschiedlich. Die Rate an Spätaborten war in der Therapiegruppe etwa halb so hoch (8% vs. 15%), das Ergebnis war aber nicht statistisch signifikant. Die Studie ist bislang die Einzige, die in den Cochrane-Review zu einem höchst relevanten Thema eingeschlossen werden konnte und somit dessen Ergebnis bestimmt. Hier heißt es in der Überarbeitung von 2015 [224]: „There is evidence from one trial that infection screening and treatment programs for pregnant women before 20 weeks' gestation reduce preterm birth and preterm low birthweight.“

Dies konnte in einer Studie an 6476 zwischen 13+0 und 20+6 SSW gescreenten Schwangeren nicht bestätigt werden, die im Falle eines erhöhten vaginalen pH-Werts (≥ 5.0) entweder mit oralem Clindamycin (300 mg 2x täglich über 5 Tage) (n=866) oder Placebo (n=861) behandelt wurden. Das primäre Outcome war Frühgeburt < 37+0 SSW. Die Rate an Frühgeburten war in beiden Gruppen gleich [Clindamycin 115/826 (13.9%) vs Placebo 111/806 (13.8%)]. Gleiches galt für die Frühgeburtenrate < 34+0 SSW [Clindamycin 40/826 (4.8%) vs Placebo (37/806 (4.6%)]], Ebenso wenig fanden sich Unterschiede hinsichtlich Geburtsgewicht <2500 g, <1500 g, Spätaborten, Totgeburten oder neonataler Mortalität [225].

Vor einiger Zeit wurde der PREMEVA-Trial publiziert [226]. Es handelt sich dabei um eine vom Französischen Gesundheitsministerium geförderte doppel-blind randomisierte Studie, die an 40 Zentren durchgeführt wurde. Über 84.000 Schwangere wurden vor Abschluss von 14 SSW auf bakterielle Vaginose gescreent. Bei 5360 Schwangeren wurde eine bakterielle Vaginose nachgewiesen, definiert als Nugent Score 7–10. Schwangere mit bakterieller Vaginose ohne besonderes Frühgeburtsrisiko wurden dann 2:1 in 3 Gruppen randomisiert: Einzelzyklus (n=943) oder Dreifachzyklus (n=968) 300 mg Clindamycin 2x täglich über 4 Tage oder Placebo (n=958). Frauen mit hohem Frühgeburtsrisiko wurden separat 1:1 randomisiert: Einzelzyklus (n=122) oder Dreifachzyklus (n=114) 300 mg Clindamycin 2x täglich. Als primäres Outcome war Spätabort zwischen 16 und 21 SSW oder frühe Frühgeburt zwischen 22 und 32 SSW definiert.

Bei den 2869 Schwangeren ohne besonderes Risiko kam es bei 22 (1.2%) in der Clindamycingruppe bzw. 10 (1.0%) in der Placebogruppe zu einem Spätabort oder zu einer frühen Frühgeburt (RR 1.10, 95% CI 0.53 - 2.32; p=0.82). Bei den 236 Schwangeren mit hohem Frühgeburtsrisiko kam es bei 5 (4.4%) in der Gruppe, die 3 Zyklen Clindamycin erhalten hatten, und bei 8 (6.0%) in der Gruppe, die einen Zyklus

erhalten hatten, zu einem Spätabort oder zu einer frühen Frühgeburt. (RR 0.67, 95% CI 0.23 - 2.00; $p=0.47$). Nebenwirkungen traten bei den Schwangeren ohne besonderes Risiko in den Clindamycingruppen signifikant häufiger auf als in der Placebogruppe (58 (3.0%) von 1904 vs 12 (1.3%) von 956; $p=0.0035$). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhoe und Bauchschmerzen. Nebenwirkungen mit Einfluss auf das perinatale oder neonatale Outcome traten nicht auf.

Die Autoren schlußfolgern aus ihren Ergebnissen, daß ein Screening auf bakterielle Vaginose und ggf. Therapie mit Clindamycin bei Patientinnen mit niedrigem Risiko für Frühgeburt das primary outcome nicht senkt. Auch diese Studie hat natürlich Limitationen. Die Inzidenz des primären Studienziels war niedriger als angenommen, der Therapieerfolg wurde nicht überprüft und die Dropout-Rate lag bei ca. 20 %. Auch gibt es Hinweise dafür, daß eine antibiotische Therapie bei einer intermediären Dysbiose (Nugent-Score 4-6) die Frühgeburtenrate senkt, nicht aber bei einer bakteriellen Vaginose (Nugent Score: 7-10) [227].

Allerdings reflektiert das Setting dieser Untersuchung ziemlich gut den klinischen Alltag wie das begleitende Editorial ausführt und dies ist ja auch das entscheidende Kriterium, wenn man die Wertigkeit einer Intervention unter allgemeinen Versorgungsbedingungen beurteilen möchte. Eine Frühgeburtenrate vor 32 SSW von 1.2 % in einem Niedrigrisikokollektiv ist nicht überraschend. Aber selbst fast 5000 inkludierte Patientinnen waren nicht ausreichend, um einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen aufzuzeigen. Damit stößt man an die Grenzen der finanziellen und organisatorischen Rahmenbedingungen, unter denen eine klinische Studie umgesetzt werden kann. Die Inzidenz des primären Studienziels der Patientinnen, die 3 Therapiezyklen erhalten hatten, war nicht niedriger als nach einem Therapiezyklus. Damit ist eine Re-Infektion als confounding factor sehr unwahrscheinlich.

Sicherlich wird die Forschung in diesem Bereich weitergehen. Möglicherweise werden molekularbiologische und immunologische Methoden helfen, mehr Klarheit in das Dunkel zu bringen. Zum Beispiel ließen sich signifikante Zusammenhänge zwischen einer abnormalen vaginalen Mikrobiota/bakterieller Vaginose zwischen der 24 und 36 SSW und einer Notsectio - nicht einer elektiver Sectio - nachweisen, wenn eine auf moderner nicht-kultureller Technik basierende Diagnostik mit einem neu entwickelten Dysbiose - Score verwendet worden war [228].

Bis auf weiteres sollte aber die antibiotische Therapie einer bakterieller Vaginose bei asymptomatischen Niedrigrisiko-Patientinnen sehr kritisch betrachtet werden, nicht zuletzt vor der Tatsache, daß die Mehrzahl der Studien keinen Effekt zeigte und im PREMEVA Trail eine signifikant erhöhte Diarrhoe-Rate im Interventionsarm beobachtet wurde [226].

4.3.1 Diagnostik und Behandlung

50–75 % der bakteriellen Vaginosen verlaufen asymptomatisch, d. h. ohne erkennbare Beschwerden.

Das übliche Verfahren zur Diagnose einer bakteriellen Vaginose ist die Befundung nach den Amsel-Kriterien (1. Grau-weißer Vaginalausfluss, 2. Fischgeruch des Ausflusses, 3. pH-Wert der Scheide über 4.5, 4. mehr als 20% Schlüsselzellen („Clue Cells“) im Vaginalsekret). Sind 3 der 4 Kriterien erfüllt, liegt eine bakterielle Vaginose vor.

Eine Alternative zu den Amselkriterien stellt der Nugent-Score dar. Hierbei erfolgt die Diagnose durch Gram-Färbung. Erfasst werden: Laktobazillen (lange gerade gram-positive Stäbchen), *Gardnerella vaginalis* (kleine, gram-variable Stäbchen, Schlüsselzellen), *Mobiluncus* spp. (gebogene gram-negative oder gram-variable Stäbchen und Sproßpilze).

Die pH-Metrie als alleiniges Verfahren (Selbstmessung oder ärztlich durchgeführte vaginale pH-Bestimmung) hat keinen Stellenwert in der Diagnostik. Die ermittelte Sensitivität bei pH > 5 für einen Nugent-Score > 7 lag in einer Studie mit über 1.200 Schwangeren zwischen 13+0 und 19+6 SSW bei 21.9 %, die Spezifität bei 84.5 % [215]. Dies dürfte eine Begründung dafür sein, dass die Thüringer Studie zur Frühgeburtenvermeidung trotz Einschlusses einer sehr hohen Zahl von Schwangeren letztlich von den Autoren als nicht effektiv eingestuft wurde [216].

Mikrobiologische Abstrichuntersuchungen sind für die Diagnostik der bakteriellen Vaginose ungeeignet, da der Leitkeim der bakt. Vaginose *G. vaginalis* in geringer Konzentration Bestandteil der Vaginalflora auch bei asymptomatischen Frauen sein kann. Sie können somit zu unnötigen Antibiotikatherapien führen.

Alle Frauen mit symptomatischer bakterieller Vaginose sollten in der Schwangerschaft behandelt werden, um die Symptome zu lindern. Die orale Therapie ist effektiv [219,227,229-232]. Die therapeutischen Optionen bei symptomatischer bakterieller Vaginose sind [233]:

- Clindamycin 300 mg oral, 2x täglich, 7 Tage (Mittel der ersten Wahl, auch im ersten Trimenon einsetzbar)
- Metronidazol 500 mg oral, 2x täglich, 7 Tage
- Metronidazol 250 mg oral, 3x täglich, 7 Tage

In einer Metaanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Metronidazol in der Frühschwangerschaft und fetalen Fehlbildungen belegt werden [234]. Das Center for Disease Control in den USA gestattet ausdrücklich die Anwendung von Metronidazol im 1. Trimenon [233], Embroytox in Deutschland schreibt zur Anwendung im 1. Trimenon: „In einer Reihe von Studien mit über 3000 ausgewerteten Schwangerschaften ergaben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach Anwendung von Metronidazol. Im ungarischen Fehlbildungsregister wurde ein

vermehrtes Auftreten von Syndaktylien bzw. Hexadaktylien bei einer vaginalen Metronidazol-Exposition beobachtet. Dieses konnte in anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden. Insbesondere gibt es auch keine Hinweise für mutagene oder kanzerogene Effekte bei intrauteriner Exposition.“ [235]. Eine in 2017 publizierte kanadische Kohortenstudie beschreibt allerdings für Metronidazol ein erhöhtes Abortrisiko (OR 1.70, 95% CI 1.27 – 2.26), nicht jedoch für Clindamycin (OR 1.29, 95% CI 0.90 – 1.83) [236].

Eine lokale Therapie ist ebenfalls möglich. Kritiker stellen hierzu fest, dass die orale Therapie möglicherweise wirksamer gegenüber subklinischen Infektionen des oberen Genitaltraktes ist [237-239].

4.3.2 Asymptomatische Infektion und Screening

In der Schwangerschaft wird die Prävalenz einer bakteriellen Vaginose zwischen 7 und 22% angegeben [240-243]. Anderen Studien zufolge hat ungefähr ein Drittel aller Schwangeren in den Industrieländern eine bakterielle Vaginose [244]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2007 berichtete von einem statistisch signifikant erhöhten Frühgeburtsrisiko bei Nachweis einer bakteriellen Vaginose; die gepoolte Odds Ratio für Frühgeburt lag bei 2.16 (95% CI 1.56 - 3.00) [245]. Auch das Risiko für Spätaborte war signifikant erhöht (OR 6.32, 95% CI 3.65 - 10.9) [245]. Das erhöhte Frühgeburtsrisiko ist Studien zufolge assoziiert mit dem Auftreten einer Chorioamnionitis [246,247].

Trotz der Assoziation von bakterieller Vaginose mit Spätaborten und Frühgeburten ist das Screening und die Behandlung ansonsten asymptomatischer Schwangerer kritisch zu sehen. Randomisierte Studien zur Behandlung asymptomatischer Schwangerer mit bakterieller Vaginose zeigen uneinheitliche Ergebnisse bezüglich der Prävalenz von vorzeitigen Wehen oder der Senkung der Frühgeburtenrate [226,227,248,249]. Einzelne Subgruppen, wie beispielsweise Schwangere mit hohem Frühgeburtsrisiko, könnten u. U. profitieren, wobei dies durch Studien nicht eindeutig belegbar ist oder die Ergebnisse wiederum widersprüchlich sind:

In einer Cochrane-Metaanalyse aus dem Jahr 2013, in die 21 Studien mit insgesamt 7847 Schwangeren mit durch Screening diagnostizierter bakterieller Vaginose (symptomatisch und asymptomatisch) eingeschlossen wurden, konnte durch antibiotische Behandlung zwar die bakterielle Vaginose eradiziert werden, eine Reduktion der Frühgeburten < 37 SSW wurde jedoch nicht beobachtet (OR 0.88, 95% CI 0.71 - 1.09), ebensowenig eine Reduktion des Risikos für einen vorzeitigen Blasensprung (OR 0.74, 95% CI 0.30 - 1.84) [227]. Eine frühe Behandlung vor 20 SSW führte ebenfalls nicht zu einer Senkung des Frühgeburtsrisikos < 37 SSW (OR 0.85, 95% CI 0.62 - 1.17). Auch die Analyse der Subgruppe von Schwangeren mit einer oder mehreren Frühgeburten in der Anamnese erbrachte nicht den Nachweis einer

Wirksamkeit der antibiotischen Behandlung in Bezug auf eine Senkung der Frühgeburtenrate (OR 0.78, 95% CI 0.42 - 1.48; 3 Studien, 421 Schwangere).

In einer weiteren Cochrane-Metaanalyse aus dem Jahr 2015, in die 8 Studien eingeschlossen wurden, bei denen eine prophylaktische Antibiotikatherapie im 2. und 3. Trimenon bei Frauen mit Frühgeburtsrisiko zur Anwendung kam, wurde in einer Subgruppenanalyse eine signifikante Senkung des Frühgeburtsrisikos bei Schwangeren nach Frühgeburt bei gleichzeitig bestehender bakterieller Vaginose gegenüber keiner Behandlung beobachtet (RR 0.64, 95% CI 0.47 - 0.88, eine Studie, 258 Schwangere) [250]. Die Antibiotikaphylaxe senkte die Frühgeburtenrate nicht bei Schwangeren nach Frühgeburt, die gegenwärtig keine bakterielle Vaginose hatten. Angemerkt sei, dass die Daten der Subgruppenanalyse lediglich aus einer einzigen Studie stammen [239], und nicht durch weitere Daten zu bestätigen sind. Ein Effekt auf die entscheidenden Parameter perinatale Mortalität oder Morbidität konnte nicht nachgewiesen werden.

Die United States Preventive Services Task Force (USPSTF) evaluierte 2008 den Effekt einer Behandlung einer asymptomatischen bakteriellen Vaginose bei Frauen mit hohem Frühgeburtsrisiko [248]. Aufgrund der Heterogenität der Daten konnten die Ergebnisse nicht zusammengefasst werden. 3 Studien ergaben weniger Geburten < 37 SSW, eine Studie zeigte keinen Effekt. In einer weiteren, aus Südafrika stammenden Studie kam es nach Gabe von Metronidazol bei Schwangeren mit bakterieller Vaginose und hohem Frühgeburtsrisiko zu einer Erhöhung der Frühgeburtenrate [251] im Vergleich zur Gabe von Vitamin C. In Bezug auf Frühgeburten < 34 SSW zeigte die Metaanalyse keinen Therapieeffekt.

Eine Metaanalyse aus 2011 an 5 randomisierten Studien, in die asymptomatische Schwangere mit bakterieller Vaginose < 22 SSW eingeschlossen worden waren, die dann mit Clindamycin oder Placebo bzw. nichts behandelt wurden, ergab, dass die Therapie mit Clindamycin mit einer Reduktion der Frühgeburten < 37 SSW (3.7 (44/1183) vs 6.2 % (72/1163); relatives Risiko (fixed effects) (RR) 0.60, 95% CI 0.42 - 0.86, RR (random effects) 0.64, 95% CI 0.39 - 1.05) und einer Reduktion von Spätaborten (0.3 (2/639) vs 1.9 % (12/631); RR 0.20, 95% CI 0.05 - 0.76) assoziiert war [249]. Die Subgruppenanalyse ergab, dass nur die orale, nicht die vaginale Clindamycintherapie zu einer signifikanten Senkung der Frühgeburten führte (orale Therapie RR 0.39, 95% CI 0.20 - 0.76; vaginale Therapie RR 0.73, 95% CI 0.47 - 1.14). Die Analyse schloss eine gemischte Population (hohes und normales Frühgeburtsrisiko) ein.

Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), die USPSTF, die CDC, und die Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada empfehlen auf Basis der schwachen und heterogenen Datenlage, von einem routinemäßigen Screening und einer Behandlung aller Frauen mit asymptomatischer bakterieller Vaginose mit dem Ziel, Frühgeburten und ihre Konsequenzen zu verhindern, abzusehen [233,248,252,253].

Prospektive kontrollierte Studien und Metaanalysen haben entweder einen geringen oder gar keinen Effekt einer antibiotischen Therapie in Bezug auf eine Schwangerschaftsverlängerung bei asymptomatischen Schwangeren mit bakterieller Vaginose [219,226,253-255] erbracht. Zu dem sind alle Studien durch Confounding Factors wie eine Rekolonisation bzw. Reinfektion nach Therapie bzw. die Einnahme anderer, außerhalb des Studienprotokolls stehender Antibiotika beeinträchtigt.

Schwangere mit bakterieller Vaginose und einer Frühgeburt in der Anamnese können unter Umständen von einem Screening auf bakterielle Vaginose und deren Behandlung profitieren, jedoch ist die Datenlage, die ein solches Vorgehen rechtfertigen würden, schwach [219,229,256-259].

4.3.3 Vaginales Mikrobiom

Konsensbasierte Empfehlung 4.E14	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Wirksamkeit einer Bestimmung des Mikrobioms (z.B. zur Bewertung des Frühgeburtsrisikos oder dessen Beeinflussung) ist nicht belegt. Diese Diagnostik sollte daher nur in kontrollierten Studien erfolgen.	

Es gibt Hinweise darauf, dass bestimmte Mikrobiome die Besiedelung mit Laktobazillen bzw. mit *G. vaginalis* und anderer mit bakterieller Vaginose assoziierter Keime begünstigen [260]. Ebenso gibt es Hinweise darauf, dass bestimmte Mikrobiome mit dem Auftreten spontaner Frühgeburten assoziiert sind und bei z.B. Schwangeren afroamerikanischen Ursprungs häufiger auftreten, die auch häufiger von Frühgeburten betroffen sind [261-263]. Es ist unbekannt, ob Interventionen zur Veränderung des Mikrobioms das Frühgeburtsrisiko senken oder überhaupt verändern können. Von Bestimmungen des Mikrobioms (z.B. als IGeL-Leistung) wird daher abgeraten, weil eine auf den Ergebnissen beruhende Therapie (z.B. unnötige Antibiotikagabe) möglicherweise sogar zu einer Verschlechterung des Schwangerschaftsoutcomes (z.B. Steigerung der Frühgeburtenrate) führen könnte.

4.4 Präventionsprogramme

Konsensbasiertes Statement 4.S19	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Wirksamkeit multimodaler Präventionsprogramme und Risiko-Scoring-Systeme ist nicht ausreichend belegt.	

Die Ursachen der Frühgeburt sind multifaktoriell und nicht vollständig aufgeklärt. Risikofaktoren (Tabakkonsum, Stress, Infektionen, usw.) sind benannt und so ist es naheliegend zu vermuten, dass Interventionsprogramme zur Verhinderung einer Frühgeburt Effekte zeigen. Eine systematische Überprüfung von Risiko-Scoring-Systemen ergab, dass es kein effektives System für die Vorhersage der Frühgeburt gibt [264]. Der positive prädiktive Wert hinsichtlich einer möglichen Fehlgeburt ist in den meisten dieser Systeme niedrig (20 bis 30 Prozent) und variiert je nach der in der Studie untersuchten Population [265]. Nicht zuletzt ist der stärkste Risikofaktor – der Zustand nach Frühgeburt – bei Erstgebärenden in solchen Systemen nicht anwendbar.

Interventionen, die eine intensiviertere Schwangerenvorsorge und Überwachung – teilweise an spezialisierten Zentren – untersuchten, konnten keinen signifikanten Einfluss auf die Frühgeburtenrate darstellen. Eine multizentrische Frühgeburt-Präventionsstudie schloss hierzu 2395 Frauen mit Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaften mit hohem Frühgeburtswisiko ein. Die Frauen wurden entweder eine Standardvorsorge oder eine Intensivvorsorge (häufigere pränatale Besuche, verbesserte Aufklärung der Probandinnen über Symptome und Anzeichen von vorzeitigen Wehen, regelmäßige Zervixkontrollen, usw.) zugeordnet. Bei der Anzahl spontaner Frühgeburten zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen [266]. Dies wird durch eine Metaanalyse bestätigt, welche drei Studien mit Einlingsschwangerschaften zusammenfasst [267].

Es gibt nur wenige Daten mit schlechter Qualität zu Interventionsprogrammen, die eine Stressreduktion zur Verminderung der Frühgeburtenrate bei Schwangeren untersucht haben (Muskelentspannung, Yoga Atemübungen, Musik- und Aromatherapie, etc.). Daher ist die Wirksamkeit dieser Methoden nicht belegt [268].

In einem Review von 2011 konnten letztlich 36 Studien identifiziert werden, welche die Auswirkungen von antenatalen Präventionsprogrammen zur Reduzierung der Frühgeburt untersucht haben [269]. Die Ergebnisse der einzelnen Studienansätze sind interessant, reichen jedoch für keines dieser individuellen Programme aus, um eine flächendeckende Einführung zur Prävention der Frühgeburt gegenüber den anderen zu rechtfertigen. Hier sind auch die Daten einer australischen prospektiven populationsbasierten Kohortenstudie zu nennen [270]. Es konnte in dieser Studie die

Frühgeburtenrate bei Einlingsschwangerschaften über ein Jahr mittels eines multimodalen Präventionsprogrammes um 7.6% gesenkt werden. Einen ähnlichen Ansatz verfolgt das Baby-Care-Programm, welches eine Risikoreduktion für eine Frühgeburt von 20% gegenüber dem Vergleichsdatensatz der Perinataldaten Niedersachsens von 1999 beschreibt [271].

Die Wirksamkeit multimodaler Präventionsprogramme und Risiko-Scoring-Systeme ist derzeit nicht ausreichend belegt. Der Ansatz einer umfassenden Aufklärung, Information und fundierten Analyse der persönlichen Lebensgewohnheiten, um mögliche Schwangerschaftsrisiken aufzuzeigen, damit sie selbst verringert und bestenfalls ganz vermieden werden können, zeigt in einzelnen Studien eine hohe Wirksamkeit, und sollte daher Beachtung finden. Davon unbenommen sollte die Schwangerschaft Anlass sein, vermeidbare Risikofaktoren (z.B. Nikotinkonsum, Stress, schlechtes Ernährungsverhalten, etc.) zu reduzieren.

4.5 Nikotinentzug

Konsensbasiertes Statement 4.S20	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Nikotinentzug reduziert die Frühgeburtsrate.	

In den USA und Europa setzen 5 - 25% der Raucherinnen ihren Nikotinkonsum in der Schwangerschaft fort, am häufigsten Schwangere zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr [272,273]. Rauchen ist ein vermeidbarer, unabhängiger Risikofaktor für intrauterine Wachstumsrestriktion und Frühgeburt bzw. extreme Frühgeburt <28 SSW. Das Frühgeburtsrisiko ist im Vergleich zu Nichtraucherinnen erhöht (OR 1.7; 95% CI 1.3 - 2.2) [55] und korreliert über den gesamten Schwangerschaftsverlauf mit der Zahl der konsumierten Zigaretten [274]. Der Verzicht auf Nikotinkonsum im I. Trimenon war im Vergleich zu Nichtraucherinnen nicht mit einer erhöhten Rate aller Frühgeburten <37 SSW [275,276], aber mit einer 20%-igen Steigerung < 28 SSW assoziiert (0.61 vs. 0.93%, aOR 1.20; 95% CI 1.03 - 1.40) [275]. Nikotinverzicht nach dem II. Trimenon oder Nikotinkonsum während der gesamten Schwangerschaft geht mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburten <37 SSW einher [275,276], auch bei Schwangeren mit vorangegangener Frühgeburt [277]. Passives Rauchen ist mit einer Erhöhung der Frühgeburtenrate um 36% assoziiert (OR 1.20; 95% CI 1.07 - 1.32) [278]. In psychosozialen Interventionsprogrammen konnte ein erhöhter Anteil an Schwangeren mit Nikotinverzicht und eine verminderte Rate an Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht beobachtet werden, der Einfluss auf die Frühgeburtenrate ist unklar [279]. Gesetzliche

Maßnahmen (z.B. Rauchverbot, Tabakbesteuerung) gingen in den USA und einigen Europäischen Ländern mit einer Reduktion der Frühgeburtenrate einher [280]. Eine kanadische Studie konnte eine Assoziation zwischen einer Verminderung der Frühgeburtenrate <37 SSW und der Anwendung von Nikotinplastern in der Schwangerschaft nachweisen (aOR 0.21; 95%CI 0.13 – 0.34) [281].

4.6 Asymptomatische Bakteriurie

Konsensbasiertes Statement 4.S21	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine asymptomatische Bakteriurie ist ein signifikanter Risikofaktor für Frühgeburt. Aufgrund der unzureichenden Datenlage wird derzeit kein generelles Screening ausschließlich zur Senkung der Frühgeburtenrate empfohlen.	

Konsensbasierte Empfehlung 4.E15	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann die Antibiotika-Therapie bei asymptomatischer Bakteriurie zur Senkung der Frühgeburtenrate nicht empfohlen werden.	

Zahlreiche Studien belegen eine Assoziation zwischen asymptomatischer Bakteriurie und Frühgeburt. Die asymptomatische Bakteriurie ist dabei definiert als ≥ 100.000 Keime/ml Urin ohne klinische Symptomatik. Bei dem mit Abstand am häufigsten im Urin gefundenen Keim handelt es sich um das E. coli Bakterium. In einer 2009 publizierten Metaanalyse mit 26 Studien konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bei Frauen mit asymptomatischer Bakteriurie gefunden werden [282]. Die asymptomatische Bakteriurie ist damit ein Risikofaktor für die Frühgeburt.

Nach einem Cochrane Review 2015 [283] sowie einer systematischen Übersicht [284] geht ein Screening auf asymptomatische Bakteriurie mit einer verminderten Rate an Pyelonephritis einher (RR 0.28; 95% CI 0.15 – 0.54), führt aber zu keiner Senkung der Frühgeburtenrate <37 SSW (RR 8.70; 95% CI 0.32 – 240.07). Ähnlich verhält es sich mit der Therapie. Die Gabe von Antibiotika (z.B. Ampicillin, Nitrofurantoin) ist im

Vergleich zu Placebo/keine Therapie zwar mit einer reduzierten Inzidenz der Pyelonephritis assoziiert (RR 0.24; 95% CI 0.13 – 0.41), nicht aber mit einer Verminderung der Frühgeburtenrate <37 SSW (RR 0.57; 95% CI 0.21 - 1.56) unter Einschluss von 4 Studien (n=533), von denen 3 zwischen 1960-1990 publiziert wurden [285-287]. Eine weitere Übersichtsarbeit kommt zu ähnlichen Schlüssen [288].

Eine Cochrane-Analyse zeigte, daß im Vergleich zu einer Einmal-Applikation eine Antibiotikagabe über 4 – 7 Tage eine signifikant bessere Heilungsrate bei einer asymptomatischen Bakteriurie zur Folge hatte (RR 1.72, 95% CI 1.27 – 2.33) [289]. Antibiotika, die zur Therapie der asymptomatischen Bakteriurie eingesetzt wurden, waren vor allem Penicilline, aber auch Nitrofurantoin, Negram, Sulphurazole, Sulfonamide und Mandelamine.

Das IQWiG zieht in seinem Abschlußbericht zum Screening auf asymptomatische Bakteriurie folgendes Resümee [290]. Der patientenrelevante Nutzen beziehungsweise Schaden eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren ist aufgrund fehlender Studien unklar. Der patientenrelevante Nutzen beziehungsweise Schaden einer Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren ist nicht belegt, da die Datenlage bezogen auf die heutige Versorgungssituation von Schwangeren dafür nicht geeignet ist.

4.7 Supplementierung mit Omega-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren

Konsensbasiertes Statement 4.S22	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Studienlage zur Reduktion der Frühgeburtenrate durch Supplementierung mit Omega-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Omega-3 PUVA) ist widersprüchlich.	

Fetteiche Seefische (z.B. Lachs, Makrele, Hering) sind reich an Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), essentiellen Omega-3 (n-3) mehrfach ungesättigten Fettsäuren, die mit der Nahrung aufgenommen über die mütterliche Zirkulation transplazentar auf den Feten übergehen. EPA wird aus α -Linolensäure synthetisiert und selbst über die Leber weiter zu DHA verstoffwechselt. n-3-PUFA (englisch: Polyunsaturated Fatty Acids) haben maßgebliche Bedeutung u.a. für die neurologische Entwicklung des Kindes (z.B. Gehirn, Retina), für die Vermeidung atopischer Erkrankungen beim Kind und für die Geburtsphysiologie (Übersicht bei [291]). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt daher Schwangeren und

Stillenden die zusätzliche Zufuhr von mindestens 200 mg DHA pro Tag, die WHO eine tägliche Einnahme von 300 mg.

N-3-PUFA weisen antiinflammatorische, antioxidative und immunmodulierende Eigenschaften auf und sind daher zur Prävention der spontanen Frühgeburt von Interesse. In diesem Zusammenhang kommt dem Gleichgewicht zwischen n-3-PUFA und n-6-PUFA insbesondere der Arachidonsäure, die zu proinflammatorischen Prostaglandinen (z.B. PGE₂, PGF_{2α}) mit zervixreifender und myometriumstimulierender Wirkung metabolisiert wird, Bedeutung zu; d.h. aus einer hohen Konzentration aus n-6-PUFA stammenden Prostaglandinen innerhalb der fetoplazentaren Einheit oder aus einer niedrigen lokalen Akkumulation von n-3-PUFA können eine vorzeitige Reifung der Zervix und uterine Kontraktionen resultieren. N-3-PUFA sind in der Lage, die Metabolisierung von Arachidonsäure kompetitiv zu hemmen, deren Plasmaspiegel bei Frühgeburt < 34 SSW signifikant höher ist als bei Termingeburt.

Zwischen 2010 und 2021 wurden insgesamt 8 Metaanalysen (Zahl der RCT zwischen 3 und 31) zur Prävention der Frühgeburt mit Fischöl/n-3-PUFA publiziert, die widersprüchliche Ergebnisse zeigten. In drei dieser Metaanalysen konnte durch die Supplementation eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate < 34 und < 37 SSW im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden [292-294], in zwei RCT nur eine signifikante Senkung der Frühgeburtenrate < 34 SSW [295,296] und in zwei weiteren kein Einfluss der Supplementation auf die Frühgeburtenrate < 34 [297] bzw. < 37 SSW [298].

In einer Cochrane Analyse 2018 (70 RCT, n=19927) führte die Gabe zwischen 200 und 2700 mg n-3-PUFA/Tag versus Placebo/keine Supplementation zu einer Verminderung der Frühgeburtenrate < 37 SSW von 13.4 auf 11.9% (RR 0.89; 95% CI 0.81 - 0.97) und von 4.6 auf 2.7% < 34 SSW (RR 0.58; 95% CI 0.44 - 0.77) bei gleichzeitiger Verlängerung der Schwangerschaft > 42 SSW von 1.6 auf 2.6% [294].

Die jüngste Metaanalyse 2021 (31 RCT, n=21458) ergab beim Vergleich der Supplementation mit n-3-PUFA versus Placebo/keine Supplementation eine 11%ige Reduktion der Frühgeburtenrate < 37 SSW (RR 0.89; 95% CI 0.82 - 0.96) und von 27% < 34 SSW (RR 0.73; 95% CI 0.58 - 0.92). Allerdings zeigte die Sensitivitätsanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, so dass die Autoren zu dem Schluss kamen, dass die Gabe von n-3-PUFA die Frühgeburtenrate nicht senkt [299].

Bei Bewertung dieser inkonsistenten Ergebnisse sollten die unterschiedlichen Darreichungsformen von n-3-PUFA, die differenten Dosierungen (zwischen 133-3000 mg/Tag), Beginn und Dauer der Supplementation (Beginn zwischen 14 und 30 SSW bis 34 SSW bzw. Termin) sowie der unterschiedliche Ernährungsstatus der Schwangeren berücksichtigt werden.

Aus einer Follow-up Untersuchung (bis 72 Monate nach der Geburt) ging hervor, dass die Supplementation mit 600 mg DHA/Tag ab 14 SSW im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Einfluss auf die kognitive Entwicklung der Kinder und deren Verhalten aufwies [300]. Diese Studie schloß sowohl reif- als auch frühgeborene Kinder ein.

4.8 Impfen

4.8.1 Influenza

Konsensbasierte Empfehlung 4.E16

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Jeder Schwangere soll unter Berücksichtigung der Kontraindikationen ab dem 2. Trimenon zur Verhinderung schwerer Krankheitsverläufe und damit auch zur Prävention einer Frühgeburt die Impfung gegen die saisonale Influenza empfohlen werden.

Ein 2013 publizierter systematischer Review mit Metaanalyse von Beobachtungsstudien zu Influenza und Influenza-ähnlichen Erkrankungen in der Schwangerschaft konnte belegen, dass diese Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen (aOR für jede Fehlbildung 2.00, 95% CI 1.62 - 2.48), z.B. Lippenpalten (OR 3.2), Neuralrohrdefekte (OR 3.3), Hydrozephalus (OR 5.7) und angeborene Herzfehler (OR 1.6) assoziiert sind [301]. Hyperthermie (und Fieber) ist eine typische Manifestation einer Influenza und ist ein Risikofaktor für bestimmte Fehlbildungen und andere negative kindliche Ergebnisse [302]. Erhöhte Temperatur, insbesondere im 1. Trimenon, wird als teratogen bewertet [303]. Fiebersenkende Medikamente senken dieses Risiko [304,305].

Etliche Untersuchungen konnten einen Zusammenhang zwischen einer Influenza-Infektion während der Schwangerschaft mit Spontanaborten, Frühgeburten, niedrigem Geburtsgewicht, SGA und IUFT feststellen [306-311]. Während der H1N1-Pandemie 2009 konnte ein deutlich erhöhtes Risiko ungünstiger kindlicher Ergebnisse nachgewiesen werden (z.B. vorzeitige Wehen, Frühgeburt, LBW) [312].

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die Influenza-Impfung allen Schwangeren ab dem 2. Schwangerschaftsdrittel, bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens (z.B. Asthma oder Diabetes) ab dem 1. Schwangerschaftsdrittel [313] nicht nur zur Senkung schwerer maternaler Erkrankungen während der Schwangerschaft, sondern gerade auch wegen des damit verbundenen erhöhten Risikos für Frühgeburten (und damit assoziierte Problemkonstellationen wie intrauterine Wachstumsrestriktion) [314].

Darüber hinaus gilt: Das Stillen eines Säuglings stellt für eine Influenza-Impfung keine Kontraindikation dar. Stillende können sich dementsprechend gegen Influenza impfen lassen. Bei der Impfung von Stillenden spielt – neben dem Schutz der Mutter – auch die Überlegung eine Rolle, indirekt auch den Säugling vor einer möglichen Infektion durch die Mutter zu schützen [315].

Weitere Hinweise (z.B. zu Aufklärung, Dokumentation und Durchführung) sind der Schutzimpfungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu entnehmen [316].

In Österreich und der Schweiz [317] gelten gesonderte Regeln.

Risiken der Impfung: Bei Hochdosis-Impfstoffen können lokale Nebenwirkungen an der Einstichstelle (Schmerz, Rötung, Schwellung) in erhöhtem Maße auftreten. Ebenso können in den ersten Tagen nach der Impfung Allgemeinsymptome wie beispielsweise Fieber, Frösteln oder Schwitzen, Müdigkeit, Kopf-, Muskelschmerzen vorkommen. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie eine allergische Sofortreaktion treten nur in sehr seltenen Fällen auf. Bei einer ärztlich diagnostizierten schweren Allergie gegen Hühnereiweiß, die sehr selten vorkommt, sollte in einer Umgebung geimpft werden, in der eine klinische Überwachung und Behandlung nach der Impfung möglich sind. Es ist auch ein hühnereiweißfreier, in Zellkulturen hergestellter Grippeimpfstoff verfügbar, der für Hühnereiweiß-Allergiker (ab einem Lebensalter von 2 Jahren) geeignet ist. Bei Vorliegen einer Allergie gegen einen der Inhaltsstoffe wird von einer Impfung abgeraten [318].

4.8.2 Pertussis

Konsensbasierte Empfehlung 4.E17

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Jeder Schwangere soll im 3. Trimenon zur Verhinderung schwerer Komplikationen im ersten Lebensjahr des Kindes die Impfung gegen Pertussis empfohlen werden. Bei erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt soll diese Impfung bereits im 2. Trimenon angeboten werden.

Die vom Robert-Koch-Institut seit 2019 empfohlene Impfung gegen Pertussis im 3. Trimenon führt nicht zu einer Senkung der Frühgeburtenrate, sondern dient dem Schutz schwerwiegender kindlicher Verläufe vor allem innerhalb der ersten Lebensmonate (Nestschutz). Bei erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt sollte bereits im 2. Trimenon eine Boosterung der Mutter erfolgen, da Frühgeborene im Falle einer Infektion innerhalb der ersten Lebenswochen besonders gefährdet sind [319,320].

In Österreich [321] und der Schweiz [317] wird die Impfung gegen Pertussis unabhängig vom Risikoprofil grundsätzlich im 2. Trimenon empfohlen.

Über die Internetseite des Robert-Koch-Instituts steht ein allgemeinverständliches Faktenblatt zur Pertussisimpfung für Informationszwecke zum Download zur Verfügung [322].

Weitere Hinweise (z.B. zu Aufklärung, Dokumentation und Durchführung) sind der Schutzimpfungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu entnehmen [316].

Risiken der Impfung: Die Impfung ist gut verträglich. Bei bis zu einem Drittel der Geimpften kommt es durch die Anregung der körpereigenen Abwehr zu einer Rötung oder Schwellung an der Einstichstelle, die auch schmerzen kann. Selten schwillt die gesamte Gliedmaße an. Gelegentlich können in den ersten drei Tagen nach der Impfung Allgemeinsymptome wie beispielsweise eine Temperaturerhöhung, Frösteln, Müdigkeit, Muskelschmerzen oder Magen-Darm-Beschwerden auftreten. Solche Impfreaktionen klingen in der Regel nach ein bis drei Tagen wieder ab.

Nebenwirkungen sind sehr selten. Allergische Reaktionen sind möglich. In Einzelfällen sind nach der Impfung Erkrankungen des Nervensystems außerhalb von Gehirn und Rückenmark beschrieben worden. Dies äußerte sich beispielsweise durch Lähmungen, Missempfindungen, Erschöpfungszustände, Übererregbarkeit oder fortschreitende Ausfälle.

Je nach verwendetem Kombinationsimpfstoff können etwas andere Impfreaktionen oder Nebenwirkungen auftreten, die Unterschiede sind jedoch nicht groß [318].

Zur Impfung gegen SARS-Cov-2 wird auf das Kapitel 3.1.1. verwiesen.

5 Sekundäre Prävention

5.1 Progesteron

Konsensbasierte Empfehlung 5.E18	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen mit Einlingsschwangerschaft, deren sonographisch gemessene Zervixlänge vor 24+0 SSW ≤ 25 mm beträgt, sollen täglich Progesteron intravaginal bis 36+6 SSW erhalten (200 mg Kapsel/tgl. oder 90 mg Gel/tgl.).	

Eine Metaanalyse individueller Patientendaten (individual patient data meta-analysis, IPDMA) von Romero et al. aus dem Jahr 2018, die die Daten des OPPTIMUM-Trials einschließt, zeigte bei Schwangeren mit einer asymptomatischen Zervixverkürzung (≤ 25 mm) vor 24+0 SSW eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate und ein verbessertes neonatales Outcome durch vaginales Progesteron (Tabelle 14) [205]. Diese Effekte waren gleichsam in dem Kollektiv der Schwangeren mit und ohne vorangegangene Frühgeburt zu beobachten. Diese Daten sind in Übereinstimmung mit einer vorangegangenen Metaanalyse aus dem Jahr 2016 [323].

Tabelle 14 Ergebnisse der Prävention der Frühgeburt mit vaginalem Progesteron bei Einlingsschwangerschaften mit asymptomatischer Zervixverkürzung (≤ 25 mm) vor 24+0 SSW

Outcome	RR	95% CI	NNT
Frühgeburt < 28 SSW	0.67	0.45 – 0.99	27
Frühgeburt < 33 SSW	0.62	0.47 – 0.81	12
Frühgeburt < 35 SSW	0.72	0.58 – 0.89	12
Atemnotsyndrom	0.47	0.27 – 0.81	18
Neonatale Gesamtmorbidität und Mortalität ^a	0.59	0.38 – 0.91	18
Geburtsgewicht < 1500g	0.62	0.44 – 0.86	16
Aufnahme auf NICU ^b	0.68	0.53 – 0.88	13

^aNeonatale Gesamtmorbidität und Mortalität: definiert als das Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Atemnotsyndrom, intraventrikuläre Hämorrhagie, nekrotisierende Enterokolitis, nachgewiesene neonatale Sepsis, Tod des Neugeborenen; ^bNICU = Neonatal Intensive Care Unit (Neugeborenenintensivstation); NNT = Number needed to treat [205].

Diese Metaanalyse umfasst fünf hoch-qualitative klinische Studien (nach der GRADE-Methodik) und schließt n=974 Frauen mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm vor 24+0 SSW ein (Da Fonseca et al. 2007, n=226 in IPDMA: 200 mg/d vaginales Progesteron; O'Brien et al. 2007, n=31 in IPDMA: 90 mg/d Progesterongel; Cetingoz et al., 2011, n=8 in IPDMA: 100 mg/d vaginales Progesteron; Hassan et al. 2011, n=458 in IPDMA: 90 mg/d Progesterongel; Norman et al. 2016, n=251 in IPDMA: 200 mg/d vaginales Progesteron [100,178,179,324,325]).

Diese Metaanalyse zeigte auch, dass sowohl die Applikationsform als vaginales Gel im Vergleich zur Kapselform, als auch die Dosis des Progesterons von 90-100 mg oder 200 mg/Tag äquieffektiv sind [205]. Die Analyse weist zudem darauf hin, dass es keinen Nachweis eines negativen Effekts von vaginalem Progesteron auf Mutter sowie die neurologische Entwicklung der in utero exponierten Kinder gibt (untersucht bis zum Alter von 2 Jahren und erste Daten auch bis 6 Jahre) [203,204]. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit der Einschätzung einer Cochrane-Analyse aus 2013 [183]. Es wurden keine durch vaginales Progesteron induzierten Nebenwirkungen beobachtet. Mehrere Metaanalysen weisen darauf hin, dass bei asymptomatischen Einlingsschwangerschaften ein Programm aus Screening der Zervixlänge mittels transvaginaler Sonographie und der Anwendung von vaginalem Progesteron im Falle einer Zervixlänge ≤ 25 mm vor 24+0 SSW zu einer Reduktion der Frühgeburtenrate und Verbesserung der neonatalen Outcomes führen könnte [98,205,326-333].

Eine 2018 publizierte, multizentrische randomisierte Studie aus Spanien verglich die Rate einer spontanen Frühgeburt vor 34 SSW bei asymptomatischen Einlingsschwangerschaften mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm zwischen der SSW 19-22, welche vaginales Progesteron (200 mg/Tag) oder ein Zervixpessar jeweils bis 38 SSW erhielten [334]. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des primären Endpunktes Frühgeburt < 34 SSW (Pessar: 14 %, n = 18/227) vs. Progesteron: 14 %, n = 17/119). Da die Inzidenz vaginalen Ausflusses (87% vs 71%, P=.002) und vaginaler Beschwerden (27% vs 3%, P<.001) signifikant höher in der Pessar-Gruppe waren, empfahlen die Autoren der Studie vaginales Progesteron als erste Option.

Für den prophylaktischen Einsatz von Progesteron bei einer Zervixverkürzung oberhalb von 24+0 SSW stehen derzeit keine ausreichenden Daten aus klinischen Studien zur Verfügung.

5.2 Zerklage

Konsensbasierte Empfehlung 5.E19

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft nach vorangegangener spontaner Frühgeburt bzw. Spätabort, deren vaginalsonographische Zervixlänge vor 24+0 SSW ≤ 25 mm beträgt, sollte eine Zerklage gelegt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E20

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Falls bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft ohne vorangegangene spontane Frühgeburt bzw. Spätabort vaginalsonographische eine Zervixlänge vor 24+0 SSW ≤ 10 mm gemessen wird, kann die Anlage einer Zerklage erwogen werden.

Die wissenschaftlichen Bemühungen, das Patientenkollektiv, das von einer Zerklage profitiert, zu identifizieren, waren mühsam und langwierig [335]. Erst 2009 wurde es näher charakterisiert. In einer randomisierten Untersuchung bei Patientinnen (n=302) mit anamnestischem Risiko für eine Frühgeburt vor 34 SSW oder einen Spätabort mit Verkürzung der Zervixlänge auf unter 25 mm vor 24 SSW reduzierte eine therapeutische Zerklage nach McDonald das Frühgeburtsrisiko signifikant [138]. Die durchschnittliche Zervixlänge bei Studieneintritt betrug 19 mm. Die therapeutische Zerklage reduzierte nicht nur die Rate an Spätaborten und extremen Frühgeburten vor 24 SSW (6 vs. 14%) signifikant, sondern hatte auch eine signifikante Reduktion der perinatalen Mortalität (9 vs. 16%) zur Folge. Der Effekt war umso größer, je kürzer die Zervixlänge bei Studieneintritt war.

Daraufhin wurden die publizierten Studien zur therapeutischen Zerklage bei Zervixinsuffizienz im zweiten Trimester erneut in einer Metaanalyse zusammengefasst. Es konnte gezeigt werden, dass das Frühgeburtsrisiko bei Patientinnen mit Z.n. Frühgeburt und einer Zervixinsuffizienz von unter 25 mm vor 24 SSW signifikant reduziert wird. Darüber hinaus, und von besonderer klinischer Relevanz, wurde durch die Intervention auch die perinatale Mortalität und Morbidität signifikant gesenkt [336].

Eine in 2021 publizierte Metaanalyse [337] aus 8 Studien hat die Prozeduren nach McDonald und Shirodkar bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft verglichen und kam zu dem Ergebnis, dass die Shirodkar-Methode in der Prävention der Frühgeburt und des

vorzeitigen Blasensprungs sowie in der Reduktion des Intensivaufenthaltes bei Neugeborenen gegenüber der McDonald-Methode überlegen war. Allerdings zeigten sich keine Unterschiede in der perinatalen und neonatalen Mortalität.

In einer von Berghella et al. publizierten Metaanalyse wurde gezeigt, daß Frauen ohne vorangegangene Frühgeburt mit Zervixinsuffizienz (Zervixlänge < 25 mm vor 24+0 SSW) nicht von einer Zerklage profitieren [338]. Möglicherweise bewirkt in dieser Konstellation eine Zerklage bei einer Zervixlänge von weniger als 10 mm eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer [137]. Bei Patientinnen, die wegen einer Zervixlänge < 25 mm vor 24 SSW bereits Progesteron erhielten und deren Zervixlänge sich trotz dieser Therapie weiter verkürzte, konnte durch die zusätzliche Anlage einer Zerklage eine Verminderung der Frühgeburtenrate erzielt werden [339].

5.3 Zervixpessar

Konsensbasierte Empfehlung 5.E21	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Evidenz zur Prävention der Frühgeburt mittels Zervixpessar ist heterogen. Bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft, deren vaginalsonographisch gemessene Zervixlänge vor 24+0 SSW < 25 mm beträgt, kann die Anlage eines Zervixpessars erwogen werden.	

Nach Einführung der transvaginalen Sonographie als Screeninginstrument [78] mit dem Ziel, Schwangere mit erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt zu identifizieren, wurden sekundäre Präventionskonzepte für die Therapie der Zervixinsuffizienz wie das zervikale Pessar auf Basis der Zervixlängenmessung reevaluiert.

Bei der Interpretation der nachfolgend dargestellten Studien ist zu berücksichtigen, daß die inkonsistente Datenlage über die Pessartherapie sowie der Vergleich von Medizinprodukten mit Medikamenten in verschiedenen RCTs und retrospektiven Metaanalysen [340] die Europäische Medizinproduktregulation bewog konkrete technische, biologische und klinische Kriterien zur Studienevaluation zu definieren. Nur Studien, die diese Kriterien berücksichtigen, können als ‚äquivalent‘ berücksichtigt werden.

In 2012 publizierten Goya et al. eine höchst beachtete klinische Studie, in der sie zeigten, daß das Zervixpessar die Frühgeburtenrate < 34 SSW bei Frauen, die vor 24+0 SSW eine Zervixlänge < 25 mm aufwiesen, von 27 auf 6 % senkte [341]. Nach Veröffentlichung dieser Studie haben weitere Untersuchungen die o.g. Kriterien des Medizinproduktgesetzes ignoriert.

In der Studie von Dugoff et al. [342] wurden sogenannte Bioteque Pessare für Genitalprolaps verwendet, welche technisch unterschiedlich zu den Arabin Pessaren sind [343].

In einer weiteren Multizenterstudie (16 Zentren, unterschiedliche Länder) wurde keine protektive Wirkung durch die Pessareinlage in Bezug auf die Frühgeburtenrate vor 34 SSW (12.0% und 10.8%; OR 1.12; 95% CI, 0.75 - 1.69) und die perinatale Mortalität nachgewiesen (3.2% Pessargruppe vs. 2.4% Kontrollgruppe, P=0.42) [344]. Die inkonsistente Applikation von vaginalem Progesteron in dieser Studie könnte biologische Veränderungen verursacht haben. Außerdem fehlte in dieser Studie ein Audit und über 40% der Frauen in der Pessargruppe wurden mit Antibiotika behandelt, die potenziell schädliche Effekte auf das vaginale Mikrobiom haben können.

Hui et al. konnten in einer Population von asymptomatischen chinesischen Patientinnen keine Reduktion der Frühgeburtenrate nach Pessareinlage finden (Pessar: 9.4 % vs. Kontrolle 5.5 %, P = 0.46) [345]. Allerdings erfolgte die Intervention in dieser Untersuchung mit 23.5 SSW relativ spät und eine frühzeitige Entfernung des Pessars war bei jeder vierten Schwangeren erforderlich (24.5% vor 34 SSW). Die Unterbrechung der Studie vor Erreichen der Power Analyse weist auf statistische Schwächen hin. Außerdem wurde die Studie als doppel-blind deklariert, unmöglich für ein Medizinprodukt und sicherlich unethisch im Fall einer Komplikation, die einen vorzeitigen Abbruch der Therapie erfordert.

Zudem sollte bedacht werden, daß die Berücksichtigung der klinischen Aspekte und insbesondere die Erfahrung bei der Pessartherapie entscheidend für den Therapieerfolg ist. Eine Lernkurve von 30 Pessarapplikationen ist mit einem signifikanten Therapieerfolg verbunden [346].

Saccone fasste drei der genannten Studien [341,344,345] in einer Metaanalyse zusammen. Auch im Gesamtkollektiv der 1420 inkludierten Patientinnen mit verkürzter Zervix war kein signifikanter Effekt des Zervixpessars auf die Frühgeburtenrate oder die perinatale Morbidität nachzuweisen [347]. Eine iranische Studie, die keinen Vorteil für das Zervixpessar zeigte, war in dieser Metaanalyse nicht berücksichtigt [348].

Auf der anderen Seite fand eine in 2019 publizierte Metaanalyse mit 1612 Frauen, davon 805 unter Pessartherapie, und Berücksichtigung von strengen Auswahlkriterien eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate unter 37 SSW im Vergleich zur Kontrollgruppe [349]. Diese Erkenntnisse betonen die Notwendigkeit von validierten Einschluss- und Ausschlusskriterien für Metaanalysen, um einen Selektionsbias zu vermeiden. Metaanalysen mit hoher Studieninhomogenität müssen kritisch hinterfragt werden [350].

Möglicherweise wurde in einer 2017 von Saccone et al. publizierten Studie das Patientenkollektiv identifiziert, das von einem Zervixpessar profitieren könnte. Bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft und einer Zervixlänge von ≤ 25 mm vor 24+0 SSW, die in der Anamnese keine Frühgeburt hatten, senkte die Einlage eines Zervixpessars

die Frühgeburtenrate vor 34+0 SSW signifikant (RR 0.48; 95% CI, 0.24 - 0.95) [351]. Allerdings bedürfen diese Daten noch der Bestätigung durch weitere Studien.

In 2018 wurde eine prospektiv randomisierte Studie bei Frauen mit einer vaginalsonographisch gemessenen Zervixlänge im zweiten Trimenon von 25 mm oder weniger publiziert. Das Zervixpessar war dabei einer vaginalen Progesteron-Applikation von 200mg tgl. bei der Reduktion der Frühgeburtenrate unterhalb von 34 SSW nicht unterlegen [352]. Eine weitere retrospektive Analyse zeigte eine signifikant niedrigere Rate an Frühgeburten unter 34 SSW bei Patientinnen unter einer Kombinationstherapie aus Pessar und vaginalem Progesteron versus vaginalem Progesteron allein [353].

Das Zervixpessar ist eine Intervention mit extrem niedriger Komplikationsrate. Häufig wird ein vermehrter Ausfluss beobachtet, der jedoch keinerlei pathologischen Stellenwert hat. Für die Handhabung des Zervixpessars sei auf die Empfehlungen der AG Geburtshilfe verwiesen [354]. Das Zervixpessar sollte bei 37+0 SSW oder vorherigem Geburtsbeginn entfernt werden.

5.4 Arbeitsbelastung und körperliche Schonung

Konsensbasiertes Statement 5.S23

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Lange Arbeitszeiten, Schichtarbeit, tägliches Stehen oder unveränderte Körperhaltung für mehr als 6 Stunden, schweres Heben und schwere körperliche Arbeit bei berufstätigen schwangeren Frauen sind mit Risiken für eine Frühgeburt verbunden. Der Arbeitgeber hat im Rahmen einer aktuellen individuellen Gefährdungsbeurteilung für jede Schwangere zu prüfen, ob die von ihr ausgeübten beruflichen Tätigkeiten zu einer unverantwortbaren Gefährdung führen. Die Rangfolge der Schutzmaßnahmen ist gesetzlich nach dem MuSchG geregelt: Umgestaltung der Arbeitsbedingungen, Arbeitsplatzwechsel und betriebliches Beschäftigungsverbot. Neben der Dokumentation und Information durch den Arbeitgeber ist eine zusätzliche individuelle ärztliche Beratung unter Berücksichtigung von weiteren Risikofaktoren oder geburtshilflichen Komplikationen anzuraten.

Eine in 2020 publizierte Metaanalyse mit 80 Beobachtungsstudien an 853,149 Teilnehmerinnen fand eine Assoziation zwischen langem Stehen und einem etwas erhöhten Risiko für Frühgeburt (> 3 Std. tägliches Stehen erhöhte die Odds Ratio um 10% im Vergleich zum Nicht-Stehen), ebenso bei Heben von insgesamt > 100 kg pro Tag (OR 1.31; 95% CI 1.11 – 1.56). Letzteres verdoppelte auch die Odds Ratio eines

niedrigen Geburtsgewichts (OR 2.08; CI 1.06 - 4.11). Niedriges Geburtsgewicht und die Rate an Frühgeburten waren auch bei schwerer körperlicher Arbeit erhöht [355].

In einer kurzen und präzisen Leitlinie (Concise Guideline) zur Beratung gesunder Frauen mit unkomplizierter Einlingsschwangerschaft, wurden fünf häufige Arbeitssituationen (lange Arbeitszeiten, Schichtarbeit, tägliches Stehen für mehr als 6 Stunden, schweres Heben (100 kg/Tag) und schwere körperliche Arbeit) hinsichtlich ihrer Risiken, unter anderem für Frühgeburt analysiert [356]. Die Autoren fanden, dass ein Arbeitspensum von über 40 Stunden/Woche möglicherweise mit einer geringen Risiko-Erhöhung für eine Frühgeburt verbunden ist (1.2 zusätzliche Fälle je 100 Geburten bei Frauen mit > 40 Wochenstunden, 95% CI 0.3 - 2.2). In einer systematischen Übersichtsarbeit zeigten van Melick et al. ein geringfügig erhöhtes Risiko für Frühgeburt bei langen Arbeitszeiten (OR 1.25; 95% CI 1.01 - 1.54) [357]. Stylianou-Riga et al. fanden in einer Fall-Kontroll-Studie in Zypern mit 348 Teilnehmerinnen ebenfalls eine erhöhte Odds-Ratio für Frühgeburt bei langen Arbeitszeiten (OR 3.77; 95% CI 2.08 - 6.84) [358]. Eine Studie mit 939 schwangeren japanische Ärztinnen zeigte eine 2.5-fach erhöhte Odds-Ratio (95% CI 1.2 - 5.2) für Frühgeburt bei 51-70 wöchentlichen Arbeitsstunden und eine 4.2-fach erhöhte Odds-Ratio (95% CI 1.9 - 9.2) bei ≥ 71 wöchentlichen Arbeitsstunden [359].

Eine brasilianische Studie befragte retrospektiv postpartal 1,280 Mütter von Frühgeborenen und 1,136 Mütter von Termingeburten, jeweils ohne Mehrlinge. Sie fand ein erhöhtes Risiko für Frühgeburt bei längerem (> 6 Stunden) Arbeiten in der gleichen Körperhaltung (Sitzen oder Stehen), Schichtarbeit und bei mehr als 40 Arbeitsstunden pro Woche. Allerdings war das Risiko für Frühgeburt auch bei Frauen erhöht, die gar nicht arbeiteten oder unbezahlt arbeiteten [360].

Die ABCD-Studie in Amsterdam fand in 2021 unter 7561 Einlings-Schwangeren das höchste Risiko für Frühgeburt bei der Kombination einer langen Arbeitswoche (≥ 32 Stunden) mit hohen körperlichen Arbeitsanforderungen (aOR 3.42; 95%CI 1.04 - 8.21), besonders bei gleichzeitiger schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (SIH), die als „Risiko-Verstärker“ interpretiert wurde [361].

Schichtarbeit - inklusive Nachtschichten – ist mit einem sehr kleinen Risiko für Frühgeburt verbunden, geschätzt 0.3 zusätzliche Fälle je 100 Geburten bei Frauen in Schichtarbeit (95% CI -0.4 - 1.0). Van Melick et al. hingegen fanden in einer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Frühgeburt (OR 1.04; 95% CI 0.90 - 1.20) [357].

Langes tägliches Stehen (6 Stunden/Tag) in der Arbeit ist möglicherweise mit einer geringen Risiko-Erhöhung für Frühgeburt assoziiert (0.9 zusätzliche Fälle (95% CI - 0.1 - 1.9) je 100 Geburten, bei Frauen, die täglich lange stehen) [356].

Im Rahmen der National Birth Defects Prevention (NBDP)-Study in den USA wurden 5926 Einlings-Schwangerschaften von Müttern analysiert, die wenigstens einen Monat im ersten Trimenon gearbeitet hatten, und von denen 8% (n= 474) eine Frühgeburt

hatten. Das Besondere an dieser großen Studie war, dass mehr Dimensionen von Arbeitsbelastungen untersucht wurden als in anderen Studien. Frauen, deren körperliche Aktivität im ersten Trimenon im obersten Quartil lag, hatten im Vergleich zu denen im untersten Quartil eine signifikant erhöhte aOR für Frühgeburt von 1.37 bis 1.44 (95 % CI 1.08 – 1.92), vor allem bei häufigem Kriechen, Knien oder Bücken. Auch häufiges Drehen und Verbiegen des Körpers trug hierzu bei. Fast die Hälfte der hiervon betroffenen Mütter arbeitete entweder in der Gastronomie oder in medizinischen Assistenzberufen. Interpersonelle Stressfaktoren (Umgang mit körperlich aggressiven Menschen) wirkten sich ähnlich aus (aOR 1.38; 95% CI 1.06 – 1.76), automatisiertes Arbeiten (repetitive Bewegungen und Equipment-bestimmte Arbeits-Geschwindigkeit) war nur mit SGA assoziiert [362].

Palmer et al. fanden zudem, dass schwere körperliche Arbeit und schweres Heben in der Arbeit (100 kg/Tag) möglicherweise mit einem gering erhöhten Risiko für Frühgeburt verbunden sind, geschätzt 0.7 zusätzliche Fälle (IQR 0.3 - 1.1) von 100 Geburten bei Frauen mit schwerer körperlicher Arbeit und 0.1 zusätzliche Fälle (IQR -0.7 bis 2.0) in 100 Geburten bei Frauen, die in der Arbeit schwer heben [356]. Auch eine finnische Studie, die 74.286 Frauen mit und 13.873 Frauen ohne berufliches Lastenheben verglichen, fand eine erhöhte Odds-Ratio für Frühgeburt bei Heben von schweren Lasten (OR 1.16; 95% CI 1.06 - 1.27) [363]. Eine dänische Studie mit 68.086 beruflich aktiven Frauen fand einen expositionsabhängigen Zusammenhang für Erstgebärende für das Heben von Gewichten von > 200 kg pro Tag und Frühgeburt (HR 1.43; 95% CI 1.13 - 1.80) [364]. Eine weitere Studie aus den USA fand ebenfalls einen Trend zu erhöhter Frühgeburt bei beruflich schwerer körperlicher Arbeit (aOR 1.24; 95% CI 0.93 - 1.64, p für den Trend 0.01) [362].

In der Beratung Schwangerer sollten tätigkeitsbezogene Risikohinweise das Hintergrund-Risiko berücksichtigen, Schätzungen einer möglichen Risikoerhöhung und daraus abzuleitende Empfehlungen beinhalten [365]. Letztere müssen individuell an das Hintergrund-Risiko, sowie die Ängste der Betroffenen bezüglich auch kleiner Risiko-Erhöhungen, angepasst werden. Dies gilt insbesondere für Frauen mit problembehafteter geburtshilflicher Anamnese. Schwangere nach 28 SSW könnten es zunehmend schwer haben, besondere Arbeitsanforderungen zu bewältigen.

In Österreich und der Schweiz [366] gelten gesonderte Regelungen.

Konsensbasiertes Statement 5.S24

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Datenlage zu häuslicher körperlicher Schonung ist bei schwangeren Frauen mit und ohne Risikofaktoren für Frühgeburt nicht ausreichend, um verlässliche Aussagen zu treffen.

Eine amerikanische Sekundäranalyse mit 1426 Hochrisikoschwangeren fand, dass Kinder von Frauen mit frühen vorzeitigen Blasensprung (PPROM), die sich einer körperlichen Schonung unterzogen hatten, ein niedrigeres Geburtsgewicht ($b = -202.85$, $p = \leq 0.001$) und eine kürzere Schwangerschaftsdauer ($b = -.91$, $p = \leq 0.001$) hatten, als solche ohne Schonung [367]. Grobman et al. untersuchte in einer Sekundäranalyse 646 Frauen mit verkürzter Zervixlänge < 30 mm im zweiten Trimester der Schwangerschaft und fand eine erhöhte Odds-Ratio für Frühgeburt bei Frauen mit Aktivitätseinschränkungen (aOR 2.37; 95% CI 1.60 - 3.53) [368]. Weiter fand eine Sekundäranalyse der Maternal-Fetal Medicine Units MFMU's Preterm Prediction Study, die 1.086 schwangere Frauen mit mindestens einem Risikofaktor für Frühgeburt (selbst berichtete Kontraktionen, Schmierblutung, starke Rückenschmerzen, Zervixlänge < 15 mm, prolabierende Fruchtblase oder positives fetales Fibronectin) mit zwei Interviews zu den Zeitpunkten 23/24 SSW und 27/28 SSW befragte, ebenfalls einen erhöhten Anteil an spontanen Frühgeburten bei Frauen mit körperlicher Schonung im Vergleich zu solchen ohne (25.7% vs 11.5%; aOR 1.8; 95% CI 1.2 - 2.7) [369]. Frauen mit körperlicher Schonung hatten zuvor bereits signifikant häufiger vorzeitige Kontraktionen (65.7% vs 42.0%, $p < 0.01$) und eine prolabierende Fruchtblase (22.1 vs 14.0%, $p = 0.03$), jedoch weniger häufig starke Rückenschmerzen (37.1% vs 48.1%, $p = 0.01$) und Schmierblutungen (5.7% vs 14.0%, $p = 0.03$). Es ist wahrscheinlich, dass sich Frauen mit höheren Risiken für Frühgeburt stärker schonten.

6 Tertiäre Prävention

6.1 Bettruhe

Konsensbasiertes Statement 6.S25

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Es gibt bisher keine gesicherte Datenlage, daß Bettruhe die Frühgeburtenrate senkt. Hingegen erhöht Bettruhe das maternale Thromboserisiko und begünstigt die Entwicklung einer Muskelatrophie und Osteoporose.

Bisher liegen nur wenige prospektiv randomisierte Studien vor, die den Einfluß von Bettruhe auf die Frühgeburtenrate untersucht haben. In einem Cochrane Review aus dem Jahre 2015 wurden 2 Studien zu diesem Thema identifiziert [370]. Hobel et al. verordneten im Rahmen eines Edukationsprogrammes 432 Frauen Bettruhe bei drohender Frühgeburt. Die Frühgeburtenrate vor 37 SSW war im Vergleich zur Kontrollgruppe (N = 832) nicht signifikant unterschiedlich (7.9 vs. 8.5 %; RR 0.92, 95% CI 0.62 – 1.37) [371]. Elliott et al. untersuchten die Frühgeburtenrate bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und negativem Fibronektintest, denen körperliche Schonung angeraten wurde. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren keine signifikanten Veränderungen zu beobachten (44.4 vs. 35.1 %, P = 0.478) [372]. In einer kleinen prospektiv randomisierten Studie konnte bei Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung vor 34 SSW durch Bettruhe eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer erreicht werden (8.5 vs. 6.0 Tage). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die Autoren empfehlen deshalb dringend eine prospektiv randomisierte Studie zu diesem Thema [373].

Ein im Jahre 2017 publizierter Cochrane Review untersuchte den Einfluß von Bettruhe auf die Frühgeburtenrate, die perinatale Morbidität und Mortalität bei Frauen mit Mehrlingsschwangerschaft. Auch hier konnte kein signifikanter Einfluß detektiert werden [374].

Die Society for Maternal-Fetal Medicine hat sich in 2020 in einer Stellungnahme klar gegen Bettruhe oder körperliche Schonung zur Prävention der Frühgeburt bei Frauen mit Wehentätigkeit oder verkürzter Zervixlänge ausgesprochen [375]. Angesichts der potentiellen Risiken (Thromboembolien, Verlust an Muskelmasse, Gewichtverlust sowie psychischen Folgen wie Angst und Depressionen) sollte das Für und Wider einer solchen Maßnahme mit den betroffenen Patientinnen sehr sorgfältig abgewogen werden [376]. Natürlich kann im Einzelfall (Fruchtblasenprolaps, blutende Plazenta praevia) die Verordnung von Bettruhe durchaus sinnvoll sein.

6.2 Tokolyse

Konsensbasierte Empfehlung 6.E22	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Eine Tokolyse soll mit dem Ziel durchgeführt werden, die Schwangerschaft um mindestens 48 Std. zu verlängern. Dies ermöglicht</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Applikation antenataler Steroide • den in-utero-Transfer in ein Perinatalzentrum mit neonatologischer Intensivstation 	

Diese Maßnahmen sind evidenzbasierte Verfahren zur Senkung der schweren neonatalen Morbidität und Mortalität.

Es besteht nur begrenzte Evidenz aus Plazebo-kontrollierten Studien, dass die Gabe von Tokolytika mit einer signifikanten Verminderung der perinatalen und neonatalen Mortalität und der schweren neonatalen Morbidität assoziiert ist. Gründe hierfür sind vor allem die erhebliche Heterogenität in Studien bezüglich der Indikationen zur Tokolyse, der Einbeziehung von Schwangeren mit fortgeschrittenem Gestationsalter, fehlender Applikation antenataler Steroide und keinem in-utero-Transfer in ein Perinatalzentrum sowie die inadäquate statistische Power in Studien bei seltenen Komplikationen (z.B. neonataler Tod) [377].

Unabhängig davon dürften aufgrund der o.g. Maßnahmen insbesondere Schwangere mit frühem Gestationsalter (< 28 SSW) von einer Tokolyse-induzierten Prolongation der Schwangerschaft profitieren.

6.2.1 Indikationen

Konsensbasierte Empfehlung 6.E23	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Eine medikamentöse Wehenhemmung sollte erfolgen bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • spontanen, regelmäßigen vorzeitigen Wehen $\geq 4/20$ Min. in Verbindung mit • einer Verkürzung der funktionellen Zervixlänge (transvaginale Messung) und/oder Eröffnung der Zervix 	

Absolute und relative Kontraindikationen zur Tokolyse sind:

- intrauteriner Fruchttod
- letale fetale Fehlbildung
- schwere Präeklampsie/Eklampsie mit Notwendigkeit zur Entbindung
- Blutungen der Mutter mit hämodynamischer Instabilität
- Intrauterine Infektion/Chorioamnionitis
- Gestationsalter $< 22+0$ und $\geq 34+0$ SSW
- Hinweise für fetale Hypoxie (CTG)
- vorzeitige Plazentalösung mit Notwendigkeit zur Schwangerschaftsbeendigung
- Zervixdilatation ≥ 4 cm
- Substanz-spezifische Kontraindikationen der Tokolytika

Vorzeitige Wehen allein weisen einen $< 50\%$ igen Vorhersagewert für eine drohende Frühgeburt auf; z.B. Sistieren in 30% der Fälle die vorzeitigen Wehen spontan, 50-70% der Schwangeren, die mit Placebo behandelt werden, entbinden in Terminnähe [378], nur 12-17% innerhalb einer Woche [379].

Bei Schwangeren mit regelmäßigen vorzeitigen Wehen sollte in die Indikationsstellung zur Tokolyse die sonographisch gemessene Zervixlänge, ggf. auch die Untersuchung des Zervikovaginalsekrets auf biochemische Marker (fetales Fibronektin, Insulin-like growth factor-binding-protein-1 oder placental α -microglobulin-1) miteinbezogen werden. Diese Vorgehensweise ermöglicht eine Differenzierung in Schwangere mit niedrigem ($< 2-5\%$) und erhöhtem Frühgeburtsrisiko innerhalb von 7 Tagen. Schwangere mit vorzeitigen Wehen, einer sonographischen Zervixlänge ≥ 30 mm und negativem

Fibronektintest weisen ein Risiko für Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen < 2% auf, sie haben eine Chance von mehr als 95% ohne Behandlung jenseits von 35 SSW zu entbinden [380]. Richtungsweisend für die Indikation zur Tokolyse waren eine Metaanalyse von DeFranco [381] sowie die Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie aus den Niederlanden [382]:

- niedriges Risiko (< 5%): Zervixlänge \geq 30 mm oder 15-30 mm in Verbindung mit negativem Fibronektintest: keine Behandlung
- erhöhtes Risiko: Zervixlänge < 15 mm oder Zervixlänge 15-30 mm und positiver Fibronektintest: stationäre Aufnahme, Tokolyse

Nach einer Metaanalyse [157] weist der PAMG-1-Test (placental α -microglobulin-1) bei einer sonographisch gemessenen Zervixlänge von 15–30 mm den höchsten prädiktiven Wert (69.4%) im Vergleich zu fetalem Fibronektin (28.8%) und Insulin-like growth factor-binding-protein-1 (25.4%) hinsichtlich der Vorhersage einer Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen auf.

In Subanalysen der APOSTEL-Studien hat sich die Kombination aus sonographisch gemessener Zervixlänge und Bestimmung des fetalen Fibronektins im Zervikovaginalsekret bei Schwangeren mit vorzeitigen Wehen als kosteneffektiv erwiesen [383] und war mit einer Verkürzung der stationären Verweildauer < 32 SSW assoziiert [384]. Zu konträren Ergebnissen bezüglich der alleinigen Fibronektinbestimmung kam die Metaanalyse von Berghella und Saccone 2016 [156].

Konsensbasiertes Statement 6.S26	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei gegebener Indikation und nach Ausschluss von Kontraindikationen ist im Zeitraum zwischen 22+0 und 33+6 SSW eine Tokolyse angezeigt.	

Ist bei drohender Frühgeburt < 24+0 SSW eine neonatal-intensivmedizinische Maximaltherapie geplant („provisional care“ ab 22+0 SSW) sollte zur Applikation antenataler Steroide eine Tokolyse durchgeführt werden.

Konsensbasiertes Statement 6.S27

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine medikamentöse Wehenhemmung (Betasympathomimetika, Atosiban, Nifedipin, Indometacin, NO-Donoren) ist in der Lage, bei vorzeitigen muttermundwirksamen Wehen die Geburt in 75-93% der Fälle um 48 Std. und in 62-78% um 7 Tage hinauszuschieben.

Grundlage dieses Statements ist eine Metaanalyse von Haas et al. 2009 [385] unter Einschluss von 58 randomisierten, kontrollierten Studien (28 -33 SSW) zum Vergleich gegenüber Plazebo und der Tokolytika untereinander.

Eine weitere Netzwerkmetaanalyse 2012 [386] kam unter Einschluss von 95 randomisierten, kontrollierten Studien zu folgenden Ergebnissen: Im Vergleich zu Plazebo sind Indometacin und Nifedipin hinsichtlich der Schwangerschaftsverlängerung um 48 Std. die wirksamsten Tokolytika mit den geringsten Nebenwirkungen bei der Mutter und gutem neonatal outcome (RDS und neonatale Mortalität) (Tabelle 15).

Tabelle 15 Netzwerkmetaanalyse aus 95 randomisierten, kontrollierten Studien zu Schwangerschaftsverlängerung, neonatalen Mortalität, RDS und maternalen Nebenwirkungen unterschiedlicher Tokolytika

Tokolytika	SS Verlängerung 48 Std.*	probability of being best	Neonatale Mortalität*	probability of being best	RDS*	probability of being best	Maternale NW*	probability of being best
Betamimetika	2,41 (1,27-4,55)	0,01	0,62 (0,14-2,48)	0,12	0,85 (0,5-1,45)	0,14	22,68 (7,5-73,7)	< 0,01
PG- Inhibitoren	5,39 (2,14-12,34)	0,83	0,62 (0,04-4,63)	0,28	0,87 (0,4-1,75)	0,20	1,63 (0,4-6,85)	0,21
Kalzium- antagonisten	2,71 (1,17-5,9)	0,06	0,39 (0,09-1,5)	0,41	0,71 (0,37-1,43)	0,47	3,50 (1,0-16,9)	0,01
Magnesium- sulfat	2,76 (1,58-4,94)	0,02	0,97 (0,3-3,3)	0,03	0,99 (0,55-1,7)	0,03	8,15 (2,47-27,7)	< 0,01
Atosiban	2,02 (1,1-3,8)	0,01	0,62 (0,16-2,35)	0,13	0,89 (0,55-1,37)	0,10	1,99 (0,61-6,94)	0,08
NO-Donoren	1,91 (0,64-5,33)	0,04	kA	-	kA	-	3,2 (0,4-20,84)	0,10

Mediane OR (95%CI), + OR > 1 favorisiert Wirkstoffgruppe, * OR < 1 favorisiert Wirkstoffgruppe, # OR > 1 favorisiert Plazebo [385]

6.2.2 Medikamente

Konsensbasierte Empfehlung 6.E24

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Aufgrund der im Vergleich zu anderen Tokolytika signifikant höheren Rate maternalen Nebenwirkungen (Betasympathomimetika) und der nicht evidenzbasiert nachgewiesenen tokolytischen Effizienz (Magnesiumsulfat) sollten die kontinuierliche intravenöse Applikation von Betasympathomimetika und Magnesiumsulfat nicht mehr zur Tokolyse eingesetzt werden.

In Deutschland sind nur Fenoterol und Atosiban zur Tokolyse zugelassen (off-label use der anderen Tokolytika beachten!).

- **Betasymphomimetika** weisen unter allen Tokolytika neben dem größten Überwachungsaufwand auch die höchste Rate maternaler (bis zu 80% kardiovaskulärer) und fetaler Nebenwirkungen auf [386]. Hinzukommt das Problem des Lungenödems bei ca. 1/350 Anwendungen [387]. Sie sollten daher nach internationalen Leitlinien nicht mehr zur Tokolyse eingesetzt werden [388]. Nach einer Deutschland-weiten Umfrage aus 2022 ist die Bolustokolyse mit Fenoterol (22%) nach der Gabe von Nifedipin (49%) das zweithäufigste Verfahren zur medikamentösen Wehenhemmung [389]. Die Rate maternaler Nebenwirkungen ist signifikant niedriger als die mit der kontinuierlichen Applikation von Fenoterol [390], bei vergleichbarer tokolytischer Effektivität aber signifikant höher als mit Atosiban [391].
- Zu **Magnesiumsulfat** als Tokolytikum ist die Datenlage kontrovers. In Metaanalysen [385] war Magnesiumsulfat hinsichtlich der Verlängerung der Schwangerschaft um 48 Std. tokolytisch effektiv im Vergleich zu Plazebo (OR 2.46; 95% CI 1.58 - 4.94), demgegenüber stehen die Ergebnisse und Aussagen des Cochrane Review 2014 [392], generiert aus 37 Studien mit 3571 Schwangeren. Danach ist Magnesiumsulfat zur Schwangerschaftsverlängerung über 48 Std. nicht wirksamer als Plazebo oder keine Therapie und senkt die Frühgeburtenrate nicht. Allerdings ist die tokolytische Effizienz von Magnesiumsulfat dosisabhängig und dementsprechend auch die Häufigkeit maternaler Nebenwirkungen. In internationalen Leitlinien wird Magnesiumsulfat nicht mehr zur Tokolyse empfohlen [378,393,394]. Nach einer Metaanalyse aus 2019 ist die antenatale Gabe von Magnesiumsulfat (alle Indikationen) im Vergleich zu Plazebo/keine Therapie mit keiner erhöhten Rate an perinatalen Todesfällen assoziiert [395].

Hinweise:

- Bei Durchführung der fetalen Neuroprotektion mit Magnesiumsulfat sollte ein anderes Tokolytikum (z.B. Indometacin) verwendet werden [396].
- Bei der Kombination aus Magnesiumsulfat und Nifedipin ist äußerste Vorsicht geboten, da es potentiell zu schwerer Hypotension und Atemdepression kommen kann. Allerdings ist die Datenlage unzureichend.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E25

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Unter Berücksichtigung der Effizienz und des Nebenwirkungsprofils sollten Kalziumantagonisten (Nifedipin), Oxytocinrezeptorantagonisten (Atosiban) und COX-Inhibitoren (Indometacin) trotz teilweise fehlender Zulassung vorzugsweise als Tokolytika verwendet werden.

- Bei Anwendung von **Kalziumantagonisten (Nifedipin)** ist an die Entwicklung einer schweren Hypotonie (0,9%) zu denken. Vorsicht ist daher bei Schwangeren mit bekannter Hypotonie oder präexistenten kardiovaskulären Erkrankungen geboten. Nach einer Metaanalyse 2010 [397] muss bei Überschreiten einer Tagesgesamtdosis von Nifedipin > 60 mg mit einer 3-fachen Erhöhung der Rate an Tachykardien und einer 8- bis 9-fachen Erhöhung der Häufigkeit an Hypotonien gerechnet werden.

Vorsicht ist auch geboten bei slow-release Präparaten von Nifedipin, die zu einer über Stunden anhaltenden Hypotension führen können [398]. Die sublinguale Gabe von Nifedipin führt zu einem schnelleren Sistieren der Wehen (nach im Mittel 160 min.) im Vergleich zur oralen Gabe (im Mittel 340 min.) [399], allerdings besteht das Risiko eines abrupten Blutdruckabfalls mit konsekutiver fetaler Hypoxie[400].

Empfehlung: Sorgfältige Anamnese, Kontrolle von Herzfrequenz und Blutdruck alle 30 min. während der ersten Stunde nach Medikamenteneinnahme, dann intermittierend über 24 Std. (modifiziert nach Di Renzo et al., 2017 [394]).

Auch unter Nifedipin besteht die Gefahr des Lungenödems, insbesondere bei einer Tagesgesamtdosis ≥ 150 mg in Verbindung mit hoher Volumenzufuhr, Mehrlingen und gleichzeitiger Kortikosteroid-Gabe zur Lungenreifung [401].

Es existieren unterschiedliche Applikationsschemata in verschiedenen Studien. Zusammenfassend kann folgende Empfehlung gegeben werden: initial 20 mg Nifedipin oral, dann 10-20 mg 3-4 mal täglich abhängig von der uterinen Aktivität [396].

Nifedipin weist keine negativen Wirkungen auf die fetale Herzfunktion auf [402].

- Der **Oxytocinrezeptorantagonist Atosiban** ist bei vergleichbarer Effizienz zu den Betasympathomimetika [403] und zu Nifedipin [404] das Tokolytikum mit den geringsten Nebenwirkungen bei Mutter und Kind. Die Therapieabbruchrate beträgt nur ca. 1% [405]. Auch eine Metaanalyse aus 2019 zum Vergleich von Atosiban versus Nifedipin (7 RCT, n=992) zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schwangerschaftsverlängerung > 48 Std. (RR 1.06; 95% CI 0.92 – 1.22, p=0.44) und ≥ 7 Tage, aber eine geringere Frequenz maternaler Nebenwirkungen mit Atosiban [406]. Als Nachteil gelten die im Vergleich zu anderen Tokolytika signifikant höheren Arzneimittelkosten. Wie eine Kosteneffektivitätsanalyse zeigte, sind die Krankenhauskosten mit Nifedipin ebenfalls signifikant niedriger als die mit Atosiban [407].

Atosiban wurde als first-line Tokolytikum empfohlen [394], ansonsten bei Kontraindikationen gegen Nifedipin oder Indometacin [396]. Atosiban ist zudem bei präexistenten metabolischen oder kardiovaskulären Erkrankungen der Mutter als Tokolytikum der Wahl in Erwägung zu ziehen.

Negative Langzeitauswirkungen auf das Kind (nach 2.5 – 5.5 Jahren) wurden weder für Atosiban noch für Nifedipin beobachtet [408].

- Der **unspezifische Hemmer der Cyklooxygenase Indometacin** weist bei hoher tokolytischer Effizienz [385,386] eine vergleichsweise geringe Rate maternaler Nebenwirkungen auf [387].

Allerdings wies eine Metaanalyse 2015 unter Berücksichtigung von 27 Beobachtungsstudien (n=1731) auf eine erhöhte neonatale Morbidität nach Anwendung von Indometacin hin [409]. Insbesondere ergab sich ein erhöhtes Risiko für

- intraventrikuläre Blutungen (Grad III/IV) RR 1.29; 95% CI 1.06 - 1.50
- nekrotisierende Enterokolitis RR 1.36; 95% CI 1.08 - 1.71 und
- periventrikuläre Leukomalazie RR 1.59; 95% CI 1.17 - 2.17

In dieser Metaanalyse wurden allerdings keine Angaben zur Dosierung und zur Dauer der Indometacin-Anwendung gemacht, ebenso keine detaillierten Angaben zum Anteil der Schwangeren, die antenatale Steroide erhalten hatten.

Vier nachfolgende retrospektive Kohortenstudien konnten nach antenataler Indometacin-Exposition bis 32 SSW (Gesamtzahl aller eingeschlossener Schwangeren = 954) keine signifikante Erhöhung der neonatalen Gesamtmorbidität in multivariaten Analysen nachweisen [410-413], auch nicht bei einer medianen Expositionsdauer von 30 Tagen [412]. Allerdings war in einer Studie das Risiko für einen frühen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus botalli um das 2.5-fache erhöht [411].

Bei extremer Frühgeburt (< 29 SSW) führte antenatales Indometacin zu keiner signifikanten Beeinträchtigung der Nierenfunktion des Kindes [414].

Im Hinblick auf das potentielle Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus botalli ist Indometacin nur bis 32 SSW (über 48 Std.) anzuwenden [415]. Eine Kontrolle der Fruchtwassermenge (Verminderung der fetalen Urinproduktion, Oligohydramnion) ist vor Therapiebeginn mit Kontrolle nach 48-72 Std. zu empfehlen [394]. Indometacin wird entweder oral (z.B. 50 mg loading dose, gefolgt von 25-50 mg alle 6 Stunden) [416] oder rectal verabreicht.

- **NO-Donoren**

Eine Metaanalyse von 13 Studien mit 1302 analysierten Patientinnen wies für die transdermale Nitroglycerinapplikation ein signifikant günstigeres neonatales Outcome (Verlegung auf NICU, Beatmungsnotwendigkeit) und eine geringere Frühgeburtenrate < 34 und < 37 SSW im Vergleich zu Betasympatomimetika auf [417]. Eine kleinere plazebokontrollierte Studie konnte eine signifikante, auf Risikofaktoren adjustierte Reduktion für ein schwere neonatale Morbidität und Mortalität auf RR 0.173 (95% CI 0.034 – 0.774) sichern [418]. In zwei Studien zeigte sich der NO-Donor gleich effektiv oder überlegen in der

Schwangerschaftsverlängerung über 48 Stunden im Vergleich zu Nifedipin, allerdings mit deutlich mehr maternalen Nebenwirkungen [419,420]. Hauptproblem ist der sogenannte Nitratkopfschmerz, der bei ca. zwei Dritteln der behandelten Schwangeren auftritt, aber meist gut auf Paracetamol anspricht [421].

6.2.3 Kombination mehrerer Tokolytika

Konsensbasierte Empfehlung 6.E26	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Kombination von Tokolytika sollte nach derzeitiger Datenlage im Hinblick auf die im Vergleich zur Anwendung eines Tokolytikums signifikant erhöhte Rate an maternalen Nebenwirkungen bei nicht nachgewiesener Steigerung der Effizienz unterbleiben.	

Aus einem Cochrane-Review 2014 [422] aus 7 Studien geht hervor, dass die Kombination von Tokolytika (hier mehrheitlich Betasympathomimetika) zu keiner höheren Effizienz hinsichtlich der Prolongation der Schwangerschaft führt im Vergleich zur Anwendung eines Tokolytikums, die Rate maternaler Nebenwirkungen ist signifikant höher. Dies steht in Übereinstimmung mit einer prospektiven Kohortenstudie von de Heus et al. [387], nach der die Rate schwerer Nebenwirkungen bei kombinierter Anwendung von Tokolytika (insbesondere Betasympathomimetika) mit 1,6% am höchsten war.

Die Kombination anderer Tokolytika ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen. So war in einer randomisierten Doppelblindstudie die tokolytische Effizienz signifikant besser und das Gestationsalter bei Geburt signifikant höher bei Kombination von Indometacin und Nifedipin im Vergleich zur alleinigen Tokolyse mit Nifedipin oder Indometacin [423].

Konsensbasierte Empfehlung 6.E27	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Kombination von Tokolytika mit oralem/vaginalem Progesteron zur adjunktiven Tokolyse sollte derzeit aufgrund der unzureichenden Studienlage nicht erfolgen.	

Es liegen 4 Plazebo-kontrollierte Studien mit 589 symptomatischen Schwangeren vor, 3 davon mit Nifedipin als Tokolytikum.

In der randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie von Martinez de Tejada et al. (n=385, 24+0 – 33+6 SSW, Zervixlänge \leq 30 mm bis 31 SSW oder positiver Fibronektintest) konnte durch die Kombination der Tokolytika mit 200 mg vaginalem Progesteron/Tag keine signifikante Senkung der Frühgeburtenrate $<$ 37 SSW (RR 1.2; 95% CI 0.93 - 1.5), der Frühgeburtenrate $<$ 32 SSW (12.9 versus 9.7%) sowie der neonatalen Morbidität (22.8 versus 18.8%) nachgewiesen werden [424].

6.2.4 Tokolyse bei extremer Frühgeburt, Mehrlingen, intrauteriner Wachstumsrestriktion und Placenta praevia

Konsensbasiertes Statement 6.S28	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Für den Einsatz von Tokolytika zur Wehenhemmung bei Frühgeburt an der Grenze zur Lebensfähigkeit, Mehrlingen und intrauteriner Wachstumsrestriktion fehlt die Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien. Ihr Einsatz ist eine Einzelfallentscheidung, die im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung getroffen werden sollte.	

Nach einer Metaanalyse 2016 [425] liegen 3 randomisierte, kontrollierte Studien (n=1249) zum Einsatz von Tokolytika (Atosiban, Ritodrin) bei drohender Frühgeburt $<$ 28 SSW vor. Eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaft \geq 48 Std. konnte nicht erreicht werden (RR 1,04; 95% CI 0.83 – 1.38) [Evidenz sehr niedrig, unzureichende Datenlage].

Bei Mehrlingen und intrauteriner Wachstumsrestriktion liegen keine randomisierten, kontrollierten Studien vor. In internationalen Leitlinien gibt es zur Tokolyse bei Mehrlingen keine praxisrelevanten Empfehlungen [426].

In einer Metaanalyse (3 Studien, n=253) konnte bei Schwangeren mit symptomatischer Placenta praevia kein Einfluss einer Tokolyse auf die Verlängerung der Schwangerschaft, das Gestationsalter bei Geburt, das Frühgeburtenrisiko und die perinatale Mortalität nachgewiesen werden [427].

6.2.5 Dauertokolyse

Konsensbasierte Empfehlung 6.E28	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Die Dauer- oder Erhaltungstokolyse (mehrheitlich definiert als Tokolyse > 48 Std.) sollte nach derzeitigem Kenntnisstand zur Senkung der Frühgeburtenrate sowie der neonatalen Morbidität und Mortalität nicht eingesetzt werden.	

Nach initialer Tokolyse über 48 Std. persistieren vorzeitige Wehen in ca. 20% der Fälle, bei bis zu 60% der Schwangeren kommt es zum Wiederauftreten von Wehen.

Die Erhaltungstokolyse verhindert nicht das erneute Auftreten von Wehen, vermindert nicht die Frühgeburtenrate und führt nicht zu einer Verbesserung der perinatalen/neonatalen Ergebnisse. Die Fortsetzung der Tokolyse über 48 Std. hinaus ist unter sorgfältiger Risiko-Nutzenabwägung (u.a. Gestationsalter berücksichtigen) eine Einzelfallentscheidung, die im Konsens mit der Schwangeren getroffen werden sollte. Ohne nachgewiesene Evidenz kann sie z.B. bei symptomatischer Placenta praevia, Fruchblasenprolaps oder frühem Gestationsalter erwogen werden (Expertenmeinung). Allerdings zeigte eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie bei Schwangeren mit einer Blutungsepisode bei Placenta praevia zwischen 29 - 34 SSW, die 3-mal täglich ein 20 mg slow-release Nifedipinpräparat oder Placebo bis 36+6 SSW erhielten, keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich einer Schwangerschaftsverlängerung und im perinatalen Outcome [428]. Bisher gibt es kein Tokolytikum, das in der Langzeitanwendung im Vergleich zu Placebo die Rate an Frühgeburten und die neonatale Morbidität/Mortalität signifikant senkt.

- Betasympathomimetika: Wirkverlust durch Tachyphylaxie bei Anwendung > 48 Std., hohes Nebenwirkungsspektrum, keine Empfehlung (Rote Hand Brief 2013), orale Betasympathomimetika sind zur Vermeidung der Frühgeburt unwirksam [429]
- Kalziumantagonisten (Nifedipin):
 - Cochrane Review 2013 [430]: im Vergleich zu Placebo signifikante Verlängerung der Schwangerschaft um im Median 5.4 Tage, aber keine signifikante Verminderung der Frühgeburtenrate < 37 SSW (RR 0.97; 95% CI 0.87 - 1.09) und der neonatalen Mortalität (RR 0.75; 95% CI 0.05 - 11.7).
 - Metaanalyse 2016 [431]: 6 randomisierte, kontrollierte Studien, n=787: im Vergleich zu Placebo keine signifikante Verlängerung der

Schwangerschaftsdauer (HR 0.74; 95% CI 0.55 - 1.01), keine signifikante Senkung der perinatalen Mortalität und neonatalen Morbidität.

- Oxytocin-Rezeptor-Antagonisten (Atosiban): zur Tokolyse > 48 Std. nicht zugelassen, unzureichende Datenlage, nur eine randomisierte, kontrollierte Studie.
- COX-Inhibitoren (Indometacin): keine randomisierten, kontrollierten Studien, nur Kurzzeit-Tokolyse < 32 SSW
- Magnesiumsulfat: Cochrane Review 2013 [432]: 4 Studien, n=432 (niedrige Evidenz), keine signifikante Verminderung der Frühgeburtenrate < 37 SSW, orales Magnesium unwirksam
- NO-Donoren: keine randomisierten Studien

Unabhängig davon, dass in aktuellen internationalen Leitlinien die Erhaltungstokolyse infolge unzureichender Evidenz nicht empfohlen wird, ist sie in zahlreichen Ländern gängige klinische Praxis (Übersicht bei: [433]). Eine evidenzbasierte Übersicht über die verschiedenen, zur Erhaltungstokolyse eingesetzten Substanzgruppen findet sich bei Stelzl, Kehl & Rath [433].

6.3 Progesteron als Erhaltungstokolyse

Konsensbasierte Empfehlung 6.E29	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Schwangere mit Einlingsschwangerschaft sollten nach erfolgter Tokolyse zur Erhaltungsbehandlung kein Progesteron zur Prävention einer Frühgeburt erhalten.	

Eine ausgeprägte Heterogenität hinsichtlich der Einschlusskriterien, aber auch der Qualität der verschiedenen Studien erschwert den Vergleich erheblich. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 weist darauf hin, dass der Einsatz von Progesteron zur Erhaltungstokolyse die Rate einer Frühgeburt < 37 SSW signifikant reduziert (orales/vaginales Progesteron und 17-OHPC: OR 0.77, 95% CI 0.62 - 0.96), dass aber dieser Effekt bei selektivem Einschluss der hochqualitativen Studien [424,434-437] nicht Bestand hat (OR 1.23, 95% CI 0.91 - 1.67) [437]. Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2016 (Einschluss von 16 RCT mit insgesamt n=1917 Probandinnen) weist ebenso auf eine signifikante Reduktion einer Frühgeburt vor 37 SSW bei Anwendung von Progestogenen zur Erhaltungstokolyse im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie hin (38.2% vs 44.3%; RR 0.79, 95% CI 0.65 - 0.97) [438]. Zudem war die

Schwangerschaftsdauer bei Progestogengabe signifikant verlängert (mittlerer Unterschied: 8.1 Tage; 95% CI 3.8 - 12.4) [438]. Erneut unter Berücksichtigung lediglich der hochqualitativen Studien [424,435,436,439,440] zeigen sich keine signifikanten Vorteile einer Gabe von Progestogenen (Frühgeburt vor 37 SSW: 37.2% vs 36.9%; RR 0.91, 95% CI 0.67 - 1.25) im Hinblick auf die Verlängerung der Schwangerschaftsdauer (mittlerer Unterschied 0.6 Tage; 95% CI -3.7 - 4.9) [438].

Eine im Jahr 2017 veröffentlichte randomisierte kontrollierte Studie von Facchinetti et al., die den Effekt der Gabe von Progesteron (vaginal, 200 mg/Tag, N=86), 17-OHPC (341 mg i.m./Woche, n=87) oder keiner Therapie (n=81) zur Erhaltungstokolyse bei Einlingsschwangerschaften mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm zwischen SSW 22-32 untersuchte, wurde aufgrund der Ergebnisse der geplanten Zwischenanalyse nach Einschluss von 50% der Probandinnen, welche keinen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen konnte, vorzeitig abgebrochen (Rate einer Frühgeburt: Progesteron 39%, 17-OHPC 23%, Kontrolle 22%) [441].

Ebenso konnte eine Metaanalyse aus dem Jahr 2016, welche den Einsatz von vaginalem Progesteron oder 17-OHPC zur Erhaltungstokolyse bei Einlingschwangerschaften unter Selektion der Patientinnen ohne Blasensprung untersuchte, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer Frühgeburt vor 34 und 37 SSW zeigen [442]. Die Anwendung von Progestogenen waren jedoch in dieser Untersuchung mit einer Zunahme des neonatalen Geburtsgewichts assoziiert (mittlere Unterschied 203,3 g, 95% CI 110.85 - 295.80; P=0.032) [442].

Im Jahr 2021/22 wurden drei randomisierte klinische Studien publiziert, die den Einsatz von Progestogenen bei vorzeitiger Wehentätigkeit untersuchten [443-445]. Die Vergleichbarkeit ist wiederum durch heterogene Einschlusskriterien, unterschiedliche Medikationen (Progesteron rektal oder vaginal, Dosierungen 200-400 mg/Tag, orales Dydrogesteron 30 mg/Tag) sowie kleine Fallzahlen erschwert. Die tägliche orale Gabe von 30 mg Dydrogesteron und die tägliche rektale Gabe von 200 mg Progesteron bei vorzeitiger Wehentätigkeit waren nicht mit einer Reduktion der Frühgeburt und einem verbessertem neonatalen Outcome assoziiert [444,445].

In der randomisierten, kontrollierten unverblindeten Studie aus Thailand wurden Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft und Wehentätigkeit zwischen 24-34 SSW entweder mit einer Therapie aus Tokolyse (Nifedipin, Terbutalin oder Indometacin), antenatalen Kortikosteroiden und vaginalem Progesteron (400 mg täglich, Beginn adjunktiv mit der Standardtokolyse und Gabe bis Geburt bzw. SSW 36+6) behandelt (n=44), oder lediglich mit Tokolyse und antenatalen Kortikosteroiden (n=46) [443]. In der Progesteron-Gruppe zeigte sich das Schwangerschaftsalter bei Entbindung signifikant höher (37 vs. 35 SSW, p = 0.027), die Frühgeburtenrate vor 34 SSW (13.6% vs. 39.1%, p = 0.012), Kinder mit einem Geburtsgewicht < 2500 g (29.5% vs. 50%, p = 0.048), das neonatale Atemnotsyndrom (13.6% vs. 37%, p = 0.021) und die Rate an Aufnahmen auf die neonatale Intensivstation (6.8% vs. 28.3%, p = 0.017) signifikant niedriger.

Für den Einsatz von Progesteron als Erhaltungstokolyse liegen damit uneinheitliche Daten vor.

Es lässt sich feststellen, dass durch die Ergebnisse der hochqualitativen Studien die vielversprechenden Ergebnisse von kleineren Studien zum Einsatz von Progesteron als Erhaltungstherapie nach initialer Tokolyse mit Sistieren der Wehen nur teilweise bestätigt werden konnten. Es sind weitere Plazebo-kontrollierte Studien mit adäquater Fallzahl notwendig, um eindeutige Effekte dieses Vorgehens auf eine Senkung der Rate an Frühgeburten sowie der neonatalen Morbidität herauszuarbeiten, bevor Progestogene für diese Indikation empfohlen werden können.

6.4 Zervixpessar nach vorzeitiger Wehentätigkeit und verkürzter Zervixlänge

In 2018 publizierten Pratcorona et al. eine prospektiv randomisierte Studie, in die 357 Patientinnen zwischen 24+0 und 33+6 SSW mit vorzeitiger Wehentätigkeit eingeschlossen wurden [446]. Hatten die Patientinnen 48 Std. nach Therapie der Wehentätigkeit eine verkürzte Zervixlänge (≤ 25 mm zwischen 24+0 und 29+6 SSW; ≤ 15 mm zwischen 30+0 und 33+6 SSW) wurden sie randomisiert für eine Zervixpessareinlage oder keine Intervention. Das primäre Studienziel, die Frühgeburtenrate < 34 SSW, war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (10.7 vs. 13.7 %; RR 0.78 (95% CI 0.45 – 1.38)), ebenso zeigte sich kein Unterschied in der perinatalen Morbidität (4.4 vs. 6.7%; RR 0.66 (95% CI 0.28 – 1.58)). Allerdings war die Frühgeburtenrate vor 37 SSW signifikant geringer nach Zervix-Pessar (14.7 vs. 25.1 %; RR 0.58 (95% CI 0.38 – 0.90)), ebenso die Prävalenz des PPROM (2.3 vs. 8.0 %; RR 0.28 (95% CI 0.09 – 0.81)) und die Anzahl an wieder aufgenommenen Patientinnen nach behandelter vorzeitiger Wehentätigkeit (4.5 vs. 20.0 %; RR 0.23 (95% CI 0.11 – 0.47)).

Diese Ergebnisse konnten im APOSTEL VI Trial allerdings nicht bestätigt werden [447]. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da sich kaum Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten und zudem eine Patientin eine Zervixverletzung erlitt bei dem Versuch das Zervix-Pessar zu entfernen. Möglicherweise lag hierbei nicht ausreichende klinische Erfahrung im Umgang mit dieser Situation vor.

In einer weiteren prospektiv randomisierten Studie, die den Effekt einer Pessar-Applikation bei Patientinnen zwischen 24 und 34 SSW nach Sistieren vorzeitiger Wehentätigkeit untersuchte, konnte keine Reduktion der Frühgeburtenrate beobachtet werden. Allerdings war die Studie mit nur 61 rekrutierten Frauen nicht aussagekräftig [448].

6.5 Antibiotikagabe bei vorzeitiger Wehentätigkeit

Konsensbasierte Empfehlung 6.E30	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Schwangere mit vorzeitiger Wehentätigkeit ohne Blasensprung und ohne lokoregionäre klinische Infektionszeichen sollen nicht allein mit dem Ziel, die Schwangerschaftsdauer zu verlängern oder die neonatale Morbidität zu senken, antibiotisch therapiert werden.	

Die aufsteigende intrauterine Infektion ist eine der wesentlichen Ursachen für die Genese der Frühgeburt (siehe Kapitel bakteriell induzierte Inflammation). Basierend auf diesem pathophysiologischen Konzept wurden zahlreiche prospektiv randomisierte Studien initiiert, die den Effekt einer antibiotischen Therapie auf die Schwangerschaftsdauer und neonatale Morbidität untersucht haben. Fast alle Studien konnten keinen Benefit in der Interventionsgruppe beobachten. Eine entsprechende Metaanalyse konnte keinen Effekt einer Antibiotikagabe auf die Schwangerschaftsdauer, die Frühgeburtenrate, das Atemnotsyndrom oder die neonatale Sepsis zeigen [449]. Es gibt sogar Hinweise dafür, daß die Kombination aus Makroliden und beta-lactam Antibiotika die Rate an Zerebralpareesen erhöhen. Möglicherweise wird aber in der Subgruppe der Frauen mit bakterieller Vaginose und Z.n. Frühgeburt durch eine Antibiotikatherapie die Frühgeburtenrate gesenkt (RR 0.64; 95% CI 0.47 - 0.88) [250]. Diese Daten stammen aus einer einzigen Studie [239] und sind im Moment nicht ausreichend, um hieraus eine generelle Empfehlung zu formulieren. Vor diesem Hintergrund müssen auch potentielle Gefahren einer nicht indizierten Antibiotikagabe ins Auge gefasst werden. Deshalb sollen bis zum Vorliegen weiterer Daten derzeit Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit ohne Blasensprung nicht antibiotisch therapiert werden mit dem Ziel, die Schwangerschaftsdauer zu verlängern oder die neonatale Morbidität zu senken.

6.6 Applikation antenataler Steroide

6.6.1 Applikation und Dosierung

Konsensbasierte Empfehlung 6.E31	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit unmittelbar drohender Frühgeburt vor 34+0 SSW soll die Applikation antenataler Steroide mit 2 x 12 mg Betamethason i.m. im Abstand von 24 Std. erfolgen (alternativ Dexamethason, 4 x 6 mg i.m. alle 12 Std.).	

In eine 2020 publizierte Cochrane Metaanalyse zur einmaligen Gabe von Kortikosteroiden bei drohender Frühgeburt flossen 27 Studien mit über 11000 inkludierten Frauen ein [450]. Dabei reduzierten Kortikosteroide die Prävalenz folgender Parameter:

Tabelle 16 Wirkung von antenatalen Steroide auf die neonatale Morbidität und Mortalität [450]

	RR	95% CI
Perinatale Mortalität	0.75	0.87 – 0.93
Neonatale Mortalität	0.78	0.70 – 0.87
RDS	0.71	0.65 – 0.78
Intraventrikuläre Hirnblutung	0.58	0.45 – 0.75
Nekrotisierende Enterokolitis	0.50	0.32 – 0.78
Mechanische Beatmung	0.75	0.66 – 0.84
Systemische Infektion in den ersten 48 Lebensstunden	0.60	0.41 – 0.88

Keine Unterschiede konnten bei diesen Parametern detektiert werden:

Tabelle 17 Effekte antenataler Steroide [450]

	RR	95% CI

Chronische Lungenerkrankung	0.86	0.41 – 1.79
Mittleres Geburtsgewicht	MD -14.02	-33.79 – 5.76
Tod in der Kindheit	0.68	0.36 – 1.27

Die Applikation von Kortikosteroiden führte nicht zu einer gesteigerten Prävalenz einer Chorioamnionitis (RR 0.86; 95% CI 0.69 – 1.08) oder Endometritis (RR 1.14; 95 % CI 0.82 – 1.58). Es gibt derzeit keine Evidenz, daß Kortikosteroide in verschiedenen Patientenpopulationen (Mehrlinge, vorzeitiger Blasensprung, maternale Hypertonie) unterschiedlich wirken. Auch scheint die Art des Kortikosteroids keinen Einfluß auf die Wirksamkeit zu haben [450,451]. Darüber hinaus zeigte eine sekundäre Analyse des Asteriod Trials, daß eine Dosisanpassung bei adipösen Frauen zur Senkung der kindlichen Morbidität nicht notwendig ist [452].

Wie neuere experimentelle Untersuchungen nahelegen, reift eine einmalige Applikation von 12 mg Betamethason ebenso effektiv die fetale Lunge, wie eine zweimalige Gabe (2 x 12 mg) im Abstand von 24 Std [453,454]. Darauf aufbauend wurde der BETADOSE Trial initiiert, eine prospektiv randomisierte, doppelblinde Noninferiority-Studie. Für diese Studie wurden 3244 Patientinnen mit drohender Frühgeburt vor 32 SSW rekrutiert. Nach einer initialen Gabe von 12 mg Betamethason wurden die Patientinnen randomisiert und erhielten 24 Std. später entweder erneut 12 mg Betamethason oder Plazebo. Das primäre Studienziel war die Inzidenz des RDS, definiert als Surfactant-Bedürftigkeit innerhalb von 48 Std. nach Geburt. Die Rate an RDS lag nach zweimaliger Gabe von Betamethason bei 17.7 % und war damit signifikant niedriger als in der Studiengruppe mit 20.1 %. Allerdings fanden sich darüber hinaus keine weiteren Unterschiede in der perinatalen Morbidität und Mortalität [455].

6.6.2 Ab welcher Schwangerschaftswoche?

Konsensbasierte Empfehlung 6.E32	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Auch bei drohender Frühgeburt < 24+0 SSW sollte die Applikation antenataler Steroide erfolgen, falls eine neonatal-intensivmedizinische Maximaltherapie geplant ist.	

Zu dieser Fragestellung liegen keine prospektiv-randomisierten Studien vor. Eine Metaanalyse konnte 8 nicht randomisierte Studien zu diesem Thema detektieren [456].

Der Einfluss einer einmaligen Gabe von Kortikosteroiden in 22+0 bis 23+6 SSW auf die neonatale Mortalität und Morbidität ist in Tab. 17 und Tab. 18 dargestellt.

Tabelle 18 Effekte antenataler Steroide auf das Outcome von Kindern zwischen 22+0 und 22+6 SSW [456]

22+0 – 22+6 SSW	OR	95% CI
Neonatale Mortalität	0.58	0.38 – 0.89
Intraventrikuläre Hirnblutung (Grad III – IV) oder periventrikuläre Leukomalazie	1.03	0.55 – 1.93
Chronische Lungenerkrankung	1.19	0.52 – 2.73
Nekrotisierende Enterokolitis (> Stadium II)	0.59	0.03 – 12.03

Tabelle 19 Effekte antenataler Steroide auf das Outcome von Kinder zwischen 23+0 und 23+6 SSW [456]

23+0 – 23+6 SSW	OR	95% CI
Neonatale Mortalität	0.50	0.42 – 0.58
Intraventrikuläre Hirnblutung (Grad III – IV) oder periventrikuläre Leukomalazie	0.75	0.55 – 1.03
Chronische Lungenerkrankung	0.94	0.59 – 1.51
Nekrotisierende Enterokolitis (> Stadium II)	0.93	0.66 – 1.32

Während die neonatale Mortalität durch die einmalige Gabe von Kortikosteroiden signifikant gesenkt wird, liegt offenbar kein Einfluß auf die Morbidität vor. Angesichts der rasanten Fortschritte, die derzeit in der neonatologischen Intensivmedizin erzielt werden, sind deshalb zu diesem Thema dringend prospektiv randomisierte Studien erforderlich.

6.6.3 Wiederholte Gabe antenataler Steroide

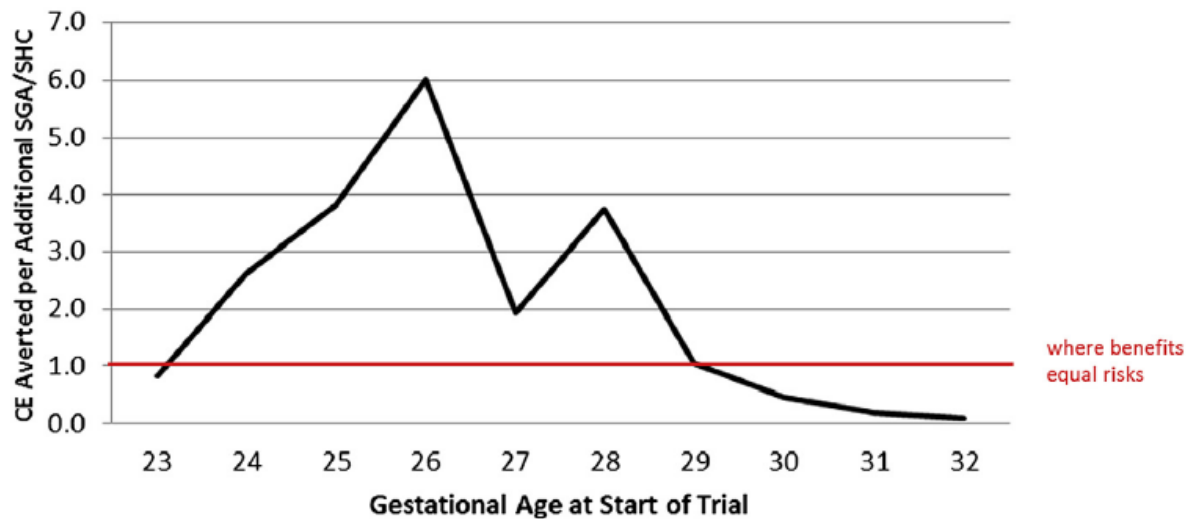
Konsensbasierte Empfehlung 6.E33	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Frauen, bei denen vor 29+0 SSW wegen drohender Frühgeburt vor mehr als 7 Tagen Steroide appliziert wurden, können nach Reevaluation bei zunehmendem Risiko für eine unmittelbar eintretende Frühgeburt einmalig eine weitere Steroidgabe erhalten.	

Wie eine 2019 publizierte Metaanalyse anhand von individuellen Patientinnendaten zeigt, senkt die wiederholte Applikation antenataler Steroide nicht das „serious infant outcome“, ein Konglomerat aus schwerem RDS, intraventrikulärer Hirnblutung Grad 3 – 4, periventrikulärer Leukomalazie, nekrotisierender Enterocolitis, chronischer Lungenerkrankung, Retinopathie Grad 3 oder höher, antenataler/neonataler Mortalität oder Tod in der Kindheit (RR 0.92, 95% CI 0.82 – 1.04). Sie reduziert allerdings die Notwendigkeit einer Beatmungsunterstützung (RR 0.91, 95% CI 0.85 – 0.97). Die Z-Scores der Geburtsgewichte waren niedriger nach wiederholter Applikation antenataler Steroide (-0.12, 95% CI -0.18 - -0.06). [457]. Weiterhin zeigt eine sehr große retrospektive Kohortenanalyse aus Deutschland an fast 1800 Frühgeborenen eine dosisabhängige Wachstumsabnahme des gestationsalter-adjustierten Geburtsgewichtes und insbesondere des Kopfumfanges, ohne das neonatale Outcome zu verbessern [458]. Gleiches fand sich bei Zwillingen, wobei offensichtlich weibliche Feten davon stärker betroffen sind [459].

Die Balance zwischen den Vor- und Nachteilen einer wiederholten Applikation antenataler Steroide haben Zephyrin und Mitarbeitende in einer sehr interessanten Analyse untersucht [460]. Mittels eines Markov Modells haben sie das verbesserte neonatale Outcome nach mehrfacher Glukokortikoid-Applikation dem Risiko einer fetalen Wachstumsrestriktion gegenübergestellt. Die Kalkulation beruhte auf den Ergebnissen der Studie des *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal-Medicine-Units Network [461]. Nach 29+0 SSW war die erneute Applikation antenataler Steroide mit zunehmenden Nachteilen für die Kinder verbunden (Abbildung 12). Eine erneute Applikation antenataler Steroide sollte damit auf Patientinnen mit sehr niedrigem Schwangerschaftsalter (< 29+0 SSW) beschränkt werden.

FIGURE 4

Number of composite events averted per case of SGA or SHC



The x-axis shows the gestational age at entry; the y-axis shows the number of composite events that were averted per case of SGA/SHC. A gestational age risk benefit threshold is seen at 29 weeks' gestation, when the risk equals the benefits.

SGA, small for gestational age; SHC, small head circumference.

Zephyrin. Gestational age-specific risk benefit analysis of repeat ACS. *Am J Obstet Gynecol* 2013.

Abbildung 12 Nutzen einer Applikation antenataler Steroide in Abhängigkeit vom Gestationsalter [460]

Da im ACTORDS Trial zur wiederholten Applikation antenataler Steroide pro Zyklus lediglich 12 mg Betamethason appliziert wurde und eine ähnlich gute Reduktion des RDS nachgewiesen konnte wie bei 2 x 12 mg, ist sicherlich auch eine Rescue-Gabe von nur 12 mg Betamethason zu diskutieren [462].

Wie die Nachuntersuchungen aus dem MACS-Trial zeigen, war das kombinierte Outcome, Tod oder neurologische Entwicklungsstörung, bei den Kindern, die nach wiederholter Applikation antenataler Steroide vor 37 SSW geboren wurden, nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu einer einmaligen Applikation antenataler Steroide. Wurden die Kinder nach wiederholter Applikation antenataler Steroide nach 37+0 SSW geboren, hatten sie eine signifikant höhere Rate an neurosensorischen Entwicklungsstörungen. Diese Beeinträchtigung war unabhängig von der Anzahl der Wiederholungen [463]. Dieser Befund zeigt bereits, wie wichtig das optimale Timing einer Applikation antenataler Steroide ist. Wie im MACS Trial war auch in der ACTORDS Studie kein Unterschied im primären Outcome (Tod oder neurosensorische Behinderung) bei Kindern im Alter zwischen 6 und 8 Jahren nach mehrfacher Applikation

antenataler Steroide zu finden. Es wurde jedoch nicht nach dem Reifestatus bei Geburt stratifiziert [464].

Möglicherweise treten sogar vermehrt mentale Beeinträchtigungen und Verhaltensstörungen bei Kindern auf, die nach einer lediglich einmaligen Applikation von Kortikosteroiden reif geboren wurden im Vergleich zu reif geborenen Kindern, die während der Schwangerschaft keine Kortikosteroide erhalten hatten. Dies legt zumindest eine finnische Registerstudie nahe (HR 1.47, 95% CI 1.36 - 1.69). Um Verzerrungen durch sozioökonomische Einflüsse zu berücksichtigen, wurde dieser Vergleich auch für Geschwisterkinder berechnet und blieb signifikant (HR 1.38, 95% CI 1.21 - 1.58) [465]. In die gleiche Richtung weist eine in 2022 publizierte Metaanalyse [466].

Für die Schweiz wird auf den dortigen Expertenbrief verwiesen [5].

6.6.4 Timing der Applikation antenataler Steroide

Konsensbasiertes Statement 6.S29	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Zeitpunkt und die Indikation zur antenatalen Steroidgabe ist wohl zu überlegen, da die neonatale Morbidität und Mortalität nur in einem Intervall zwischen 24 Std. und 7 Tagen nach der ersten Applikation gesenkt werden kann. Es gibt Hinweise, daß die Gabe von antenatalen Steroiden bereits vor 24 Std. wirkt.	

Der Effekt einer Kortikosteroid-Applikation auf die Lungenreife ist erst 24 Stunden nach Gabe der ersten Dosis nachweisbar. Auf dieses Intervall zwischen Applikation und Wirkungseintritt wiesen bereits Liggins und Howie 1972 in ihrer Erstbeschreibung hin [467]. Eine Cochrane Analyse von 2006 bestätigte diese Aussage. Während < 24 Std. nach der ersten Applikation keine Wirkung auf das RDS zu beobachten war, trat dieser Effekt bei < 48 Stunden zu Tage. Es liegen allerdings jüngste Analysen aus der EPICE-Kohorte vor, die darauf hinweisen, daß bereits 3 Std. nach Applikation der Kortikosteroide mit einer Reduktion der neonatalen Morbidität und Mortalität zu rechnen ist [468]. Sieben Tage nach Kortikosteroid-Applikation kann keine Reduktion des RDS mehr nachgewiesen werden [469].

Ganz im Gegenteil fanden Liebowitz und Clyman in einer retrospektiven Analyse, dass extrem frühgeborene Kinder < 28 SSW, die > 10 Tage nach der ersten Kortikosteroidgabe zur Welt kamen, eine um mehr als das Zweifache höhere Hirnblutungsrate aufwiesen (17 % vs. 7 %; aOR 4.16, 95% CI 1.59 – 10.87, P = 0.004).

Ein ähnlicher Effekt konnte auch in der EPICE-Kohorte beobachtet werden [468]. Hatten die Mütter allerdings einen zweiten Zyklus antenataler Steroide erhalten, lag die Hirnblutungsrate nur bei 8 % und unterschied sich damit nicht von der bei Kindern, die < 10 Tage nach der ersten Applikation geboren wurden [470]. In einer weiteren Kohortenstudie konnte gezeigt werden, daß das neonatale Überleben bei frühgeborenen Kindern ≤ 26 SSW signifikant vom Timing der Applikation antenataler Steroide abhängt (Abbildung 13) [471].

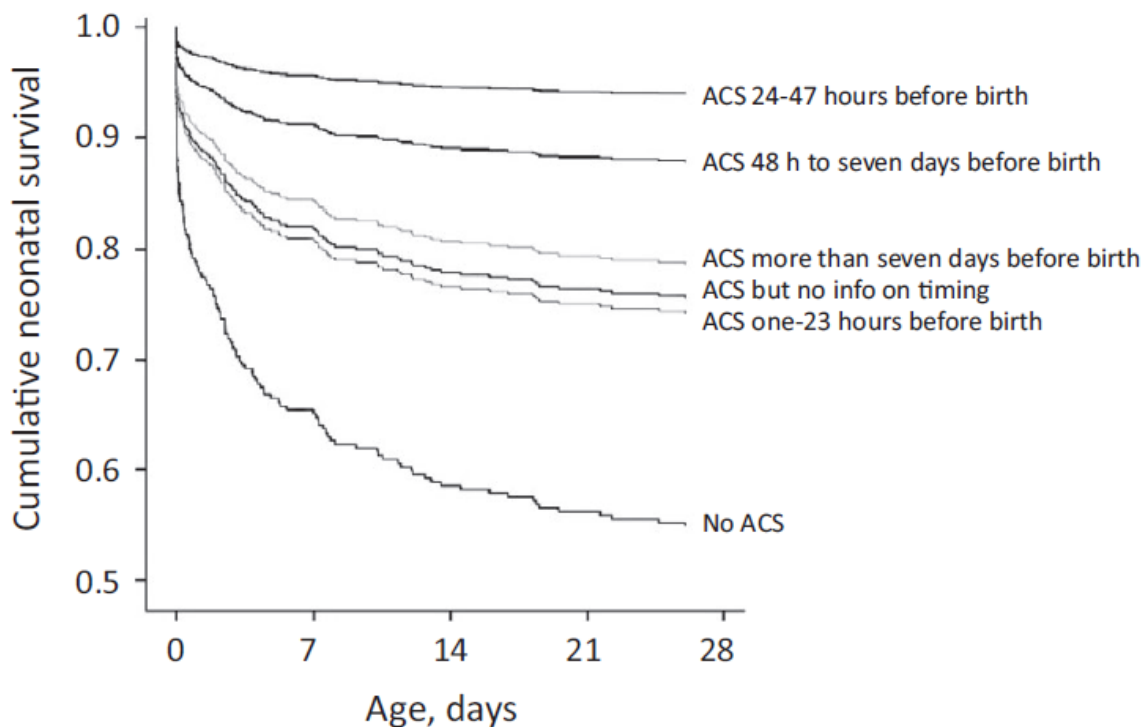


Abbildung 13 Überleben sehr unreifer Kinder (< 26 SSW) in Abhängigkeit vom Timing der Applikation antenataler Steroide [471].

Am besten schnitten in dieser Untersuchung die Kinder ab, die 24 – 47 Std. nach der ersten Betamethason-Applikation geboren wurden.

Das optimale Timing der Applikation antenataler Steroide wurde sehr gut in einer Kohortenstudie von Levin et al. analysiert. In diese Untersuchung flossen die Daten von 630 Patientinnen ein. 589 der Frauen (93 %) hatten vor der Entbindung eine Applikation antenataler Steroide erhalten. Dies entspricht auch etwa den Zahlen der Perinatalerhebung Deutschland von 2020 [1]. Jedoch lag das Zeitfenster lediglich in 40 % der Fälle im optimalen Bereich (24 Std. - 7 Tage). Am besten gelang das Timing erwartungsgemäß bei Frauen mit Bluthochdruck (62.1 %), am schlechtesten schnitten die Patientinnen ohne Wehentätigkeit mit verkürzter Zervixlänge,

Muttermundseröffnung oder positivem Fibronektintest ab (11.8 %) [472]. Diese Beobachtung wurde durch eine erste Auswertung der SQmed-Daten des Jahrgangs 2016 aus Rheinland-Pfalz bestätigt (Berger et al., 2018, nicht publiziert). Auch eine monozentrische Studie der Universität Lübeck weist in diese Richtung [473].

Das ist gerade vor dem Hintergrund der Bemühungen, die Prädiktion der Frühgeburt zu verbessern, eine sehr ernüchternde Erkenntnis. Überraschend ist diese Beobachtung jedoch nicht, da in der niederländischen Kohortenstudie, die den prädiktiven Wert der Zervixlängenmessung und des qualitativen Fibronektintestes zur Vorhersage einer Frühgeburt untersuchte, selbst bei den Hochrisikopatientinnen (Zervixlänge < 15 mm und positiver Fibronektintest) nur ein positiver Vorhersagewert von 50 % erzielt werden konnte. Dieser sank bei einer Zervixlänge von 25 mm und positivem Fibronektintest auf gerade einmal 4 % ab [382]. Auch der quantitative Fibronektintest ist in seiner positiven Vorhersagekraft limitiert [160]. Das Gleiche gilt für IGFBP-1 [474]. Ob sich die zum Teil sehr hohen positiven prädiktiven Werte des PAMG-1 Testes, die derzeit in der Literatur beschrieben werden, auch im klinischen Alltag bewähren, bleibt abzuwarten [157,475]. Ein exaktes Timing der Applikation antenataler Steroide ist derzeit mit dieser Strategie also schlichtweg nicht möglich.

Vielmehr sollten wir uns die hohen negativen Vorhersagewerte dieser biochemischen Verfahren für die folgenden 7 Tage zunutze machen und bei Patientinnen, mit einer Zervixlänge > 25 mm und negativem Testergebnis auf eine Applikation antenataler Steroide allein aufgrund einer vorzeitigen Wehentätigkeit verzichten [160,382,474-477].

Konsensbasierte Empfehlung 6.E34

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, die eine vaginalsonographisch gemessene Zervixlänge > 30 mm oder von 15 – 30 mm aufweisen und zusätzlich negativ für Fibronektin, pHIGFBP-1 oder PAMG-1 getestet sind, sollten keine Applikation antenataler Steroide alleine aufgrund der Wehentätigkeit erhalten, da ein geringes Risiko (< 5%) für eine Frühgeburt in den nächsten 7 Tagen besteht.

Noch viel geringer scheint das Frühgeburtsrisiko für *asymptomatische* Patientinnen mit kurzer Zervixlänge zu sein. So entband in einer retrospektiven Untersuchung, die 126 asymptomatische Patientinnen mit einer Zervixlänge \leq 25 mm zwischen 23 und 28 SSW einschloss, keine Patientin innerhalb von 7 Tagen und lediglich eine innerhalb von 14 Tagen. Ihre Zervixlänge betrug weniger als 10 mm [107]. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in nachfolgender Abbildung dargestellt (Abbildung 14).

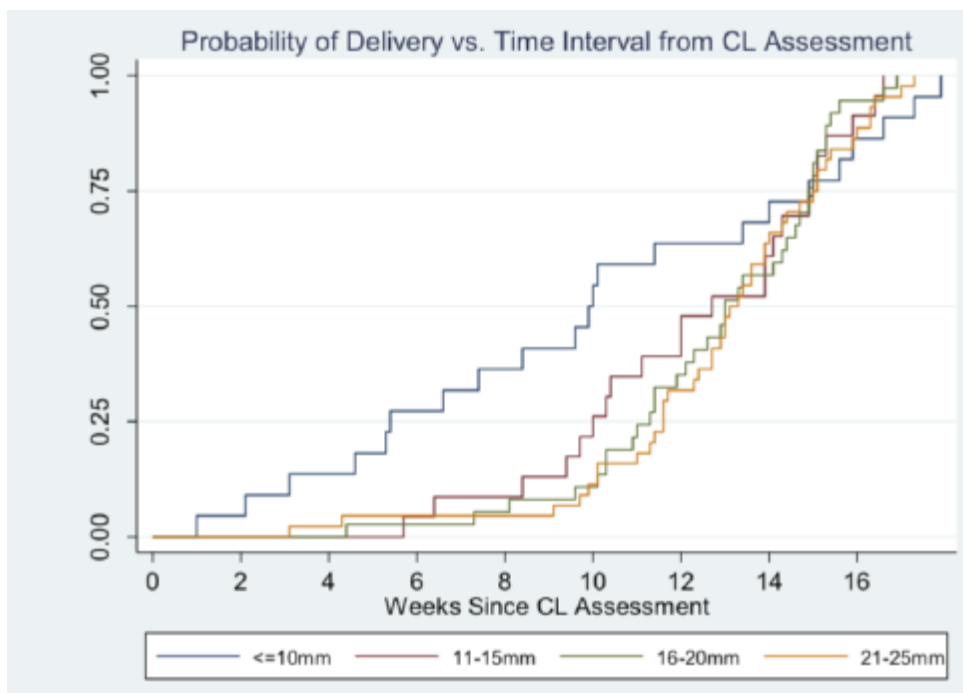


Abbildung 14 Wahrscheinlichkeit einer Entbindung bei Patientinnen mit einer gemessenen Zervixlänge von weniger als 25 mm zwischen 23 und 28 SSW [107].

Diese Daten werden durch eine weitere retrospektive Studie gestützt, in die 367 weitestgehend asymptomatische Frauen – Druck oder Ziehen im Unterbauch, vaginales Spotting galten nicht als Ausschlußkriterien - mit einer Zervixlänge von weniger als 25 mm zwischen 24 und 34 SSW einfließen. Lediglich zwei dieser Patientinnen entbanden innerhalb von 7 Tagen [478].

In diesem Zusammenhang wurde in einer retrospektiven Analyse auch der Nutzen eines Fibronectin-Testes bei asymptomatischen Patientinnen untersucht, deren Zervixlänge zwischen 22 und 32 SSW weniger als 10 mm betrug, im Vergleich zu denen mit einer Zervixlänge zwischen 11 und 25 mm. Der negative Vorhersagewert für eine Geburt innerhalb von 7 oder innerhalb von 14 Tagen betrug in beiden Gruppen 100% und lag für einen Frühgeburt vor 34 SSW immer noch bei fast 90 % [479]. Eine weitere retrospektive Studie zeigt nahezu identische Ergebnisse [480].

Tabelle 20 Fibronectintest zur Vorhersage einer Frühgeburt bei asymptomatischen Patientinnen zwischen 22 und 32 SSW [479]

	Sensitivität %	Spezifität %	PPV %	NPV %
CL <10 mm (n = 40)				

Geburt < 7 Tage	100	64.9	18.6	100
Geburt < 14 Tage	100	66.7	25	100
Geburt < 34 SSW	80	73.9	57.1	89.5
Geburt < 37 SSW	58.8	73.9	62.5	70.8
CL 11-25 mm (n = 77)				
Geburt < 7 Tage	100	78	5.8	100
Geburt < 14 Tage	100	73.2	11.8	100
Geburt < 34 SSW	58.3	84.7	50	88.6
Geburt < 37 SSW	35.7	84.7	58.8	68.4

CL: Zervixlänge; PPV: positiver Vorhersagewert; NPV: negativer Vorhersagewert

Diese Untersuchungen zeigen, daß bei asymptomatischen Patientinnen auch bei extrem kurzer Zervixlänge das Risiko für eine Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen äußerst gering ist.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E35	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Liegen bei <i>asymptomatischen</i> Patientinnen mit einer Zervixlänge von 5 - 15 mm und einem negativen Test für Fibronectin, pHGFBP-1 oder PAMG-1 keine weiteren Risikofaktoren für eine Frühgeburt* vor, sollte aufgrund der äußerst geringen Wahrscheinlichkeit für eine Entbindung innerhalb von 7 Tagen (< 1%) keine Applikation antenataler Steroide erfolgen. Dennoch sollte die Patientin weiter engmaschig hinsichtlich des Frühgeburtsrisikos überwacht werden.</p>	

*siehe Tabelle 10

Konsensbasierte Empfehlung 6.E36

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Auf eine sogenannte Schnellreifung, Applikation der zweiten Dosis Betamethason nach bereits 12 anstatt 24 Std., soll verzichtet werden, da hierdurch das Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis signifikant erhöht wird.

Khandelwal und Mitarbeitende publizierten 2012 eine prospektive, randomisierte Studie, bei der die zweimalige Gabe von Betamethason im Abstand von 24 Std. mit einem 12 Std. Intervall verglichen wurde. Insgesamt wurden 228 Patientinnen rekrutiert. Es erfolgte eine 2:1 Randomisierung. Das kürzere Applikations-Intervall hatte keinen Einfluß auf die Rate an RDS oder die perinatale Mortalität der behandelten Kinder. Ganz im Gegenteil war nach Verkürzung des Applikations-Intervalls die Prävalenz der nekrotisierenden Enterokolitis signifikant erhöht [481]. Wie schon in der Metaanalyse von Crowley beschrieben, scheint der verabreichten Dosis sowie der Einwirkungszeit und nicht dem Applikationsintervall die entscheidende Rolle bei der fetalen Lungenreifung durch Glukokortikoide zu zukommen [482].

6.6.5 Applikation antenataler Steroide bei später Frühgeburt**Konsensbasierte Empfehlung 6.E37**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Auf eine Applikation antenataler Steroide bei Patientinnen mit drohender Frühgeburt zwischen 34+0 und 36+5 SSW sollte derzeit verzichtet werden, da bisher keine Untersuchungen zur psycho-motorischen Entwicklung im späteren Lebensalter vorliegen.

2016 wurde der ALPS-Trial publiziert [483]. In diese prospektiv randomisierte Studie wurden 2827 Frauen zwischen 34+0 und 36+5 SSW eingeschlossen, bei denen die Geburt unmittelbar bevorstand. Einschlusskriterien waren ein mindestens 3 cm geöffneter Muttermund bei vorzeitiger Wehentätigkeit, ein vorzeitiger Blasensprung oder eine medizinische Indikation zur zeitnahen Entbindung (Präeklampsie, Plazentainsuffizienz etc.). Die Frauen der Studiengruppe erhielten 2 x 12 mg Betamethason i.m. im Abstand von 24 Stunden, die der Kontrollgruppe Plazebo. Das primäre Studienziel war die Notwendigkeit einer respiratorischen Therapie (CPAP

(continuous positive airway pressure) oder nasale high-flow Kanüle für mindestens 2 Stunden, erhöhte inspiratorische Sauerstofffraktion von mindestens 0.3 für wenigstens 4 Stunden, extrakorporale Membranoxygenierung oder mechanische Beatmung) oder Totgeburt oder neonataler Tod. Lediglich ca. 60 % der Frauen erhielten zwei Betamethason-Injektionen, ca. 85 % wurden vor 37+0 SSW entbunden. Dies unterstreicht die strenge Indikationstellung zur Applikation antenataler Steroide.

Das primäre Studienziel war in der Betamethasongruppe signifikant vermindert, ebenso der Surfactant-Bedarf und die bronchopulmonale Dysplasie. Die „number needed to treat“ lag für "CPAP oder nasale high-flow Kanüle für mindestens 2 Stunden" bei 35, für "CPAP oder nasale high-flow Kanüle für mindestens 12 Stunden" bei 25 und für die bronchopulmonale Dysplasie bei 200. Es konnten keine Unterschiede bei den Prävalenzen an Chorioamnionitis (histologisch gesichert) oder an neonataler Sepsis zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Aufgrund der Betamethasongabe war die Rate der neonatalen Hypoglykämien in der Studiengruppe allerdings erwartungsgemäß signifikant erhöht. Die Autoren schlussfolgerten aus diesen Ergebnissen, dass zumindest die respiratorische Morbidität bei der späten Frühgeburt durch die Gabe von Betamethason gesenkt werden kann [483]. Weitere Nachuntersuchungen zum Entwicklungsverlauf der Kinder sind geplant.

Im Gegensatz dazu fand eine doppelblinde Multicenterstudie, die 782 Patientinnen aus Indien rekrutierte, keine Reduktion der neonatalen Mortalität (RR 0.87; 95% CI 0.45 – 1.67) und eines schweren RDS (RR 1.56; 95% CI 0.26 – 9.29) bei Gabe von Dexamethason im Falle einer unmittelbar drohenden Geburt zwischen 34+0 und 36+0 SSW. Allerdings mussten in der Verum-Gruppe weniger Kinder reanimiert werden (RR 0.60; 95% CI 0.27 – 1.35) [484].

Im ASTECS-Trial, in dem Mütter mit elektiver Sectio am Termin antenatal 2 x 12 mg Betamethason appliziert wurde, konnte eine signifikante Reduktion des RDS bei den geborenen Kindern beobachtet werden [485]. Ca. 50 % der Mütter wurden über 10 Jahre später zur weiteren psychosozialen Entwicklung und Gesundheit ihrer Kinder befragt. Dabei waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu beobachten. Allerdings wurden beim "school assessment" signifikant mehr Kinder aus der Behandlungs-Gruppe im unteren Leistungsquartil und weniger Kinder im oberen Leistungsquartil eingeordnet [486]. Die mit Kortikosteroiden behandelten Kinder hinterließen somit einen deutlich schlechteren Gesamteindruck, der ihnen im Leben erhebliche Nachteile bringen kann. Aus diesem Grunde alleine sollte eine Applikation antenataler Steroide in Terminnähe unter allen Umständen unterbleiben.

Das gleiche gilt zunächst auch für die Applikation von Kortikosteroiden bei der späten Frühgeburt. Die Daten des ALPS-Trials sind zwar durchaus überzeugend und auch im MACS-Trial konnte gezeigt werden, dass Kinder, die vor 34+0 SSW eine einmalige Applikation antenataler Steroide erhalten hatten und erst nach 37+0 SSW zur Welt kamen, keine Beeinträchtigung der weiteren psycho-motorischen Entwicklung im Lebensalter von 5 Jahren zeigen [463]. Trotzdem müssen aber zunächst die weiteren Nachuntersuchungen aus diesen Studien abgewartet werden, da Beeinträchtigungen

der intellektuellen Leistungsfähigkeit, wie auch der ASTECS Trial gezeigt hat, erfahrungsgemäß erst in einem sehr viel höheren Lebensalter beurteilt werden können. Hierzu werden noch 5-10 Jahre im Falle des MACS-Trials und 10-15 Jahre im Falle des ALPS-Trials vergehen. Dies wurde auch nochmal durch eine Metaanalyse aus 2021 bestätigt [487].

6.7 Notfallzerklage

Konsensbasierte Empfehlung 6.E38	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei mehr als 1 cm eröffnetem Muttermund vor 24+0 SSW in Einlingsschwangerschaften kann die Anlage einer Notfall-Zerklage erwogen werden mit dem Ziel, eine signifikante Prolongation der Schwangerschaft zu erreichen.	

In einer bereits 2007 publizierten Beobachtungsstudie wurde die Wirksamkeit einer Notfall-Zerklage auf die Verlängerung der Schwangerschaftsdauer bei Patientinnen mit Muttermunderöffnung zwischen 14 und 25 SSW nachgewiesen (33.0 vs. 25.9 SSW; OR 1.80, 95%CI: 1.14 - 2.45) [488]. Von besonderem klinischem Interesse war auch der günstige Einfluß auf die neonatale Morbidität der betroffenen Kinder (OR 10.5, 95%CI: 3.4 - 33).

Auch eine 2015 publizierte Metaanalyse (n=772 Frauen aus 11 Studien, n=496 erhielten eine Notfall-Zerklage, n=276 exspektatives Vorgehen) bestätigte die günstige Wirksamkeit einer Notfall-Zerklage auf die Verlängerung der Schwangerschaftsdauer und die Senkung der perinatalen Mortalität (Schwangerschaftsdauer plus 5.4 Wochen, Senkung der perinatalen Mortalität von 58.5 auf 29.1 %) [489]. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einem Literatur-Review und einer weiteren Metaanalyse [490,491].

Folgende Aspekte sind von klinischer Relevanz:

- bei einer Notfall-Zerklage bereits vor 20 SSW sind die Ergebnisse schlechter als bei einer späteren Intervention [492,493]
- bei Fruchtblasenprolaps oder einer Muttermundsweite von über 3 cm, ist der Nutzen einer Zerklage reduziert [494-497]
- bei Frauen, die von der Intervention profitieren, liegt in der Regel lediglich eine Zervixinsuffizienz vor, während bei den anderen häufig eine fortgeschrittene ascendierende Infektion nachweisbar ist [494,495,498-501].

Bei klinisch oder laborchemisch bestehendem Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom (z.B. maternales Fieber, unhemmbare Wehen, uteriner Druckschmerz) sollte keine Notfallzerklage mehr durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E39	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen mit Notfall-Zerklage sollten perioperativ Indometacin und Antibiotika erhalten.	

Eine 2014 publizierte prospektiv randomisierte Studie untersuchte den Einfluss von perioperativ appliziertem Indometacin und einer perioperativen Antibiotikatherapie bei Patientinnen, die zwischen 16+0 und 23+6 SSW eine Notfall-Zerklage erhalten hatten. Indometacin (50 mg) wurde unmittelbar postoperativ per os verabreicht, gefolgt von zwei weiteren Gaben im Abstand von 8 Stunden. Cefazolin (1–2 mg/kg Körpergewicht i.v.) wurde perioperativ gegeben, ebenso gefolgt von zwei weiteren Gaben im Abstand von 8 Stunden. Alternativ erhielten die Patientinnen 600 mg Clindamycin i.v. In der Interventionsgruppe waren 92.3 % der Frauen nach 28 Tagen noch nicht entbunden, in der Kontrollgruppe (kein Indometacin, kein Antibiotikum) lediglich 62.5 % (P=0.01) [502].

6.8 Neuroprotektion

Konsensbasiertes Statement 6.S30	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die typische Hirnschädigung des unreifen Neugeborenen ist die peri-/intraventrikuläre Hirnblutung (PIVH) und die periventrikuläre Leukomalazie (PVL)/ diffuse Schädigung der weißen Hirnsubstanz.	

Im Jahr 2020 waren in Deutschland 5.97% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g von einer schweren Hirnblutung betroffen – 2.72% hatten eine IVH Grad III und 3.25% einen periventrikulären hämorrhagischen Infarkt (IVH Grad IV) - und 2.02% von einer PVL (zystischen periventrikulären Leukomalazie) [503]. PIVH treten in einer Hirnregion auf, die sich mit zunehmender Reife des Feten fast vollständig zurückbildet: der germinalen Matrix. Das Gefäßbett dieser Hirnregion ist sehr vulnabel, sodass

besonders sub- und postpartale Schwankungen des zerebralen Blutflusses zu einer Ruptur der hier ansässigen Gefäße führen können. Das Resultat ist eine Zerstörung der germinalen Matrix und eine periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung der weißen Hirnsubstanz mit nachfolgendem Hydrozephalus [504].

Als besonders betroffene Areale der PVL wurden die Radiatio occipitalis am Trigonum der Seitenventrikel und die weiße Substanz um das Foramen Monroi beschrieben. Im Rahmen der PVL werden Axone und Oligodendrozyten zerstört, die im Anschluss durch aktivierte Mikroglia als nekrotisches Gewebe abgeräumt werden. Hierbei sind vor allem Axone und Oligodendrozyten in den frühen Entwicklungsstufen betroffen. Aufgrund der zerstörten Oligodendrozyten kommt es zu einer mangelhaften Myelinisierung und zu einer Erweiterung der Seitenventrikel. Im weiteren Verlauf entstehen kleinlumige Zysten, die sonographisch darstellbar sind [505].

Als Risikofaktoren der PVL wurden zum einen die zerebrale Ischämie und zum anderen die Chorioamnionitis beschrieben [506]. Die Bedeutung der Chorioamnionitis für die Entwicklung der kindlichen Zerebralparese wurde von Wu und Colford 2000 in einer großen Metaanalyse untersucht. Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation mit einem relativen Risiko von 1.9 (95 % CI 1.4 - 2.5) [507]. Auch Shatrov et al. bestätigten den Einfluss der Chorioamnionitis auf die Entstehung einer kindlichen Zerebralparese [508]. Weder der rasche Beginn einer antibiotischen Therapie noch die unmittelbare Entbindung des Kindes nach Diagnose der Chorioamnionitis führten zu einer Senkung der Prävalenz der Zerebralparese. Es wird vermutet, dass die pathophysiologischen Vorgänge, die eine Schädigung des fetalen Hirns hervorrufen, zu diesem Zeitpunkt für eine erfolgreiche therapeutische Intervention schon zu weit fortgeschritten sind.

Neben diesen schweren Formen der Hirnschädigungen (höhergradige PIVH und PVL), die im Ultraschall sichtbar sind, zeigen neuere MRT Studien zum errechneten Termin auch diffuse Schädigungen der weißen und grauen Substanz, besonders auch der Basalganglien und des Zerebellums, als Zeichen von gestörter Hirnentwicklung und -funktion. Die Prävalenz der Zerebralparese als Spätfolge der schweren Schädigungen ist durch Fortschritte in der klinischen Versorgung in letzten Jahren rückläufig mit einer Prävalenz von 6.5 - 12%. Die Rate weiterer neurologischer Auffälligkeiten wie kognitive Beeinträchtigungen, Seh- und Hörstörungen, Verhaltensauffälligkeiten und psychiatrischen Erkrankungen wird jedoch auf 25 - 50% in der sehr unreifen Population geschätzt [509-513].

6.8.1 Magnesium

Konsensbasierte Empfehlung 6.E40

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Steht bei Patientinnen eine Frühgeburt < 32 SSW unmittelbar bevor, kann die intravenöse Applikation von Magnesium zur fetalen Neuroprotektion erwogen werden.

Steht die Frühgeburt unmittelbar bevor, kann das kindliche Gehirn mit intravenöser Magnesiumgabe geschützt werden [514-518]. Magnesium ist ein Wirkstoff, der in der Geburtshilfe seit Jahrzehnten zur Prophylaxe von eklamptischen Anfällen und zur Tokolyse eingesetzt wird.

Nelson und Grether veröffentlichten 1995 eine Fall-Kontroll-Studie mit frühgeborenen Kindern unter 1500 Gramm, deren Mütter mit Magnesium behandelt worden waren. Die Autoren erkannten, dass an infantiler Zerebralparese erkrankte Kinder weniger häufig eine Exposition mit Magnesiumsulfat erfahren hatten als ihre gesunden matched pairs und leiteten daraus einen protektiven Effekt von Magnesiumsulfat bei Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht ab. Einige Beobachtungsstudien folgten, die ähnliche Ergebnisse zeigten, andere fanden keine entsprechende Assoziation [519]. Zur Klärung dieser Fragestellung, wurde eine Reihe kontrolliert randomisierter Studien mit mütterlicher Applikation von Magnesiumsulfat ($MgSO_4$) zur fetalen Neuroprotektion initiiert.

Rouse und Mitarbeiter veröffentlichten im August 2008 die Ergebnisse der BEAM-Studie (Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate) des Maternal-Fetal Medicine Units Network [520]. In dieser Studie wurde das kombinierte Auftreten von infantiler Zerebralparese (schwere oder mittlere Form) oder Tod als primärem Studienziel gewählt. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Therapie- und Plazebogruppe. Nach Aufspaltung des kombinierten Ergebnisses sah man dann bei gleichen Mortalitätsraten eine signifikant geringere Rate der infantilen Zerebralparese bei Kindern, deren Mütter Magnesiumsulfat erhalten hatten (1.9 vs. 3.5%). Rouse und Mitarbeiter schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Applikation von $MgSO_4$ eine Reduktion der infantilen Zerebralparese bei extrem frühgeborenen Kindern bewirkt [520].

Im Jahre 2020 wurde ein systematisches Review mit Metaanalyse zum Thema veröffentlicht [518]. In den inkludierten 6 prospektiv-randomisierten Studien, die zwischen 2002 und 2020 publiziert worden waren [518], wurden 5917 Kinder untersucht. Man fand eine signifikante Reduktion des Auftretens der infantilen Zerebralparese (RR 0.68; 95% CI 0.54 - 0.85) bei den untersuchten Kindern nach mütterlicher

Magnesiumgabe. Allerdings ist zu bedenken, daß das primäre Outcome dieser sechs prospektiv-randomisierten Studien negativ war und bei der erwähnten Metaanalyse Wolf, der principal investigator des dänischen MagnesiumTrials [521], mitwirkte.

In zwei dieser sechs Studien wurden die Kinder im Schulalter nachuntersucht. Dabei konnten keine Vorteile für die Therapiegruppe beobachtet werden [522,523]. Da für die anderen vier Studien keine Ergebnisse vorliegen, bleibt die Datenlage für diesen Entwicklungszeitpunkt unklar.

Die Anzahl von Frauen, die bei drohender Frühgeburt mit $MgSO_4$ behandelt werden müssen, um einen Fall von infantiler Zerebralparese zu vermeiden (number needed to treat (NNT)) ist abhängig von der Schwangerschaftswoche, in der die Geburt erfolgt, und beträgt unterhalb von 34 SSW 52 [524] und unterhalb von 28 SSW 29 Fälle [525]. In den USA liegt die jährliche Prävalenz der infantilen Zerebralparese bei ca. 2000 Fällen. Wenn alle Frauen, die ein Kind unterhalb von 34 SSW gebären, mit Magnesiumsulfat therapiert würden, könnten damit pro Jahr ca. 660 Kinder vor einer infantilen Zerebralparese bewahrt werden. Die Kosten für die Vermeidung eines Erkrankungsfalles lägen bei 10.291 US-Dollar [524].

Zu den am häufigsten berichteten maternalen Nebenwirkungen der systemischen Magnesiumtherapie zählen Flush, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Probleme an der Injektionsstelle. Darüber hinaus wurde über ein 50% höheres Risiko für das Auftreten von Hypotension und Tachykardie berichtet (number needed to harm (NNH): 28 – 30). Ein häufigeres Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen wie mütterliche Sterblichkeit, Herz- oder Atemstillstand, pulmonales Ödem, respiratorische Depression, schwere postpartale Hämorrhagie oder erhöhte Kaiserschnitttrate fand sich nicht [524]. Wie eine in 2019 publizierte Metaanalyse zeigte, hat die antenatale Applikation von Magnesium keinen Einfluß auf die perinatale Morbidität und Mortalität [395].

In den verschiedenen Studien wurden sehr unterschiedliche Mengen an Magnesium verabreicht. Sie lagen zwischen 4 g und knapp 50 g $MgSO_4$. Ein statistischer Effekt trat erst ab einer mittleren Dosis von 4 g Magnesiumsulfat auf. Bei darunterliegenden Dosen fand sich in der Wirkung kein Unterschied zu Plazebo [524]. Die applizierte Gesamtdosis von Magnesium sollte Berücksichtigung finden, da die kontroversen Ergebnisse aus der Mittendorf-Studie sicherlich zu einem großen Teil durch die hohe Magnesiumdosis (bis 100 g) zu erklären sind [514].

Die Therapie sollte mit einem Bolus von 4 - 6 Gramm innerhalb von 30 Min gestartet werden, dem eine Erhaltungsdosis von 1 - 2 Gramm für 12 Std. folgt. Ziel ist es, den Magnesiumspiegel im maternalen Serum zu verdoppeln. Sollte die Geburt nicht innerhalb von 12 Std. eintreten, kann die Magnesium-Applikation auch zu einem späteren Zeitpunkt bei erneut drohender Frühgeburt wieder begonnen werden. Eine sekundäre Analyse des BEAM-Trial zeigte, daß Kinder, die innerhalb eines 12-stündigen Intervalls nach der letzten Magnesium-Applikation geboren werden, eine signifikant geringere Rate an Zerebralparese haben als jene, die erst nach 12 Std. geboren werden [526].

Bei wie vielen Frauen unter klinischen Bedingungen Magnesium zur Neuroprotektion bei einer Frühgeburt vor 32 SSW intravenös appliziert werden kann, haben Ow und Mitarbeitende an einem australischen Perinatalzentrum der Maximalversorgung untersucht [527]. Von 330 Frauen, die mit drohender Frühgeburt vorstellig wurden, erhielten 132 Magnesium (132/330, 40%). Insgesamt wurden 74 % aller Frauen (142/191) vor einer Frühgeburt < 32 SSW Magnesium verabreicht.

An dieser Stelle wird auch auf den Schweizer Expertenbrief verwiesen [528].

6.8.2 Spätes Abnabeln

Konsensbasierte Empfehlung 6.E41	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei frühgeborenen Kindern sollte spät abgenabelt werden. Bei Kindern < 28 SSW soll die Nabelschnur nicht ausgestrichen werden.	

Das Blutvolumen eines Kindes bei Geburt kann durch den Zeitpunkt der Abnabelung signifikant beeinflusst werden. Hofmeyr und Mitarbeitende publizierten 1988 eine randomisierte Studie, in der sie das Outcome bei frühgeborenen Kinder in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Abnabelns untersucht hatten [529]. Wurde erst nach 1 Minute abgenabelt, lag die Hirnblutungsrate bei 35 %, wurde sofort abgenabelt betrug sie hingegen 77 %. Die Ursache für diesen Effekt wird in einem höheren Blutvolumen vermutet, das hilft, eine arterielle Hypotension und damit reduzierte Durchblutung des Gehirns zu vermeiden. Auch könnte durch das späte Abnabeln die Konzentration an Gerinnungsfaktoren erhöht werden wie auch die Zahl an Stammzellen, die zumindest im Tiermodell klare neuroprotektive Eigenschaften zeigen [530].

Seit 1980 wiesen mehrere Studien nach, daß durch spätes Abnabeln bei frühgeborenen Kindern die Prävalenz an Bluttransfusionen, die Rate an Hirnblutungen und sogar die Mortalität reduziert werden konnten [531]. Aufgrund dieser Daten empfahl die ACOG 2012 eine verzögerte Abnabelung (> 30 Sekunden) bei allen Frühgeburten vor 32 SSW [532]. Allerdings wurden nach spätem Abnabeln auch Polyzythämie, Hyperbilirubinämie und ein erhöhter Bedarf an Phototherapie beobachtet [530]. Um hier nun mehr Klarheit zu schaffen, wurde die Australian Placental Transfusion Study (APTS) initiiert [533]. Für diese Studie wurden 1634 Feten < 30 SSW rekrutiert. Überraschenderweise war das primäre Studienziel, Tod oder schwere Morbidität, nach spätem Abnabeln gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich. Auch bei den sekundären Outcome-Parametern wie beispielsweise der intraventrikulären Hirnblutung wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet. Allerdings waren in der Interventionsgruppe 27 % der Kinder doch vorzeitig abgenabelt worden, da der

versorgende Neonatologe unmittelbare Gefahr für das Kind sah. Unter diesen frühzeitig abgenabelten Kindern waren überproportional mehr kleinere Kinder und Kinder mit reduziertem Apgar-Score. Möglicherweise wurde hierdurch ein signifikanter Benefit des späten Abnabelns auf die Morbidität maskiert.

Die Kinder des APTS-Trials wurden im Alter von 2 Jahren nachuntersucht. Hier fand sich nun eine Reduktion des primären Studienziels Tod oder schwere Behinderung (RR 0.60; 95% CI 0.27 – 1.35). Nach Aufspalten des kombinierten Ergebnisses sah man bei gleicher Inzidenz an schwerer Behinderung (RR 0.88, 0.74 - 1.04) eine reduzierte Mortalität (RR 0.70, 95% CI 0.52 - 0.95) [534].

Vor diesem Hintergrund initiierten Katheria et al. eine prospektiv randomisierte Studie, in der sie den Einfluß eines Austreichens der Nabelschnur mit verzögertem Abnabeln verglichen. Durch das Ausstreichen der Nabelschnur sollte das Zeitintervall bis zur Übergabe des Kindes an den versorgenden Neonatologen verkürzt werden. In diese Studie wurden 474 Kinder mit einem Gestationsalter von 23 – 31 SSW eingeschlossen. Die Gruppen unterschieden sich nicht im primären Studienziel, Tod oder schwere Hirnblutung (risk difference, 4% (95% CI, -2% - 9%); P = 0.16), jedoch in der Rate an schweren Hirnblutungen (8% vs 3%; risk difference, 5% (95% CI, 1% - 9%); P = .02). Dies betraf die Kinder mit einem Gestationsalter von 23 – 27 SSW (22% vs 6%; risk difference, 16% (95% CI, 6% - 26%); P = .002) [535]. Möglicherweise werden durch die abrupte Druckerhöhung in der A. carotis infolge des Ausstreichens der Nabelschnur und die unzureichende zerebrale Autoregulation bei Kindern < 28 SSW die sehr unreifen Gefäße in der germinalen Matrix geschädigt [536].

Eine in 2021 publizierte Metaanalyse verglich verschiedene Strategien des Abnabelns bei frühgeborenen Kindern miteinander: frühes Abnabeln, spätes Abnabeln und Ausstreichen der Nabelschnur. Es wurden die Daten von 6852 Babies aus 56 Studien analysiert. Verglichen mit sofortigem Abnabeln zeigte verzögertes Abnabeln eine geringere Mortalität (7.6% vs 5.0%; OR, 0.64; 95% CrI 0.39 - 0.99), eine niedrigere Hirnblutungsrate (17.8% vs 15.4%; OR, 0.73; 95% CrI, 0.54 - 0.97) und einen geringeren Bedarf an Bluttransfusionen (46.9% vs 38.3%; OR, 0.48; 95% CrI, 0.32 - 0.66). Auch das Ausstreichen der Nabelschnur ging im Vergleich zu einem sofortigen Abnabeln mit einer niedrigeren Hirnblutungsrate (22.5% vs 16.2%; OR, 0.58; 95% CrI, 0.38 - 0.84) und einem geringen Bedarf an Bluttransfusionen (47.3% vs 32.3%; OR, 0.36; 95% CrI, 0.23 - 0.53) einher. Vorsicht ist allerdings bei Kinder unter 28 SSW geboten [537].

In 2020 empfahl das ACOG ein spätes Abnabeln bei allen lebensfrischen, früh- und reifgeborenen Kindern. Die Vorteile liegen in einer verbesserten Herzkreislaufadaptation nach der Geburt, einem höheren Blutvolumen, einer geringeren Notwendigkeit an Bluttransfusionen und einer niedrigeren Rate an nekrotisierenden Enterokolitiden und Hirnblutungen. Bei der Mutter geht spätes Abnabeln nicht mit einem höheren Risiko für postpartale Blutungen und einem höheren Bedarf an Bluttransfusionen einher [538].

6.9 Entbindung

6.9.1 Entbindungsmodus in Abhängigkeit von der Kindslage

Konsensbasierte Empfehlung 6.E42

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Evidenz aus prospektiv-randomisierten Studien zum Entbindungsmodus bei Frühgeburt ist unzureichend. Bei Schwangeren < 30+0 SSW kann im Falle einer Schädellage bei individueller Risiko-/Nutzenabwägung eine Sectio caesarea erwogen werden.

Konsensbasiertes Statement 6.S31

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Es gibt derzeit keine Hinweise dafür, dass bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft in Schädellage und drohender Frühgeburt ab 30+0 SSW die alleine aufgrund des Gestationsalters indizierte Sectio caesarea die neonatale Mortalität/Morbidität reduziert.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E43

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Schwangeren < 36+0 SSW sollte im Falle einer Beckenendlage in Abhängigkeit vom sonographischen Schätzwicht und anderen Einflußfaktoren eine Sectio caesarea zur Reduktion der neonatalen Morbidität und Mortalität erwogen werden.

Der Entbindungsmodus bei einer drohenden Frühgeburt wird kontrovers diskutiert. Alle prospektiv randomisierten Studien zu diesem Thema wurden aufgrund einer zu geringen Rekrutierungsrate vorzeitig beendet. Alfirevic fasste die bisherigen Ergebnisse in einer Metaanalyse 2013 zusammen, wobei auf Basis der 122 eingeschlossenen Patientinnen keine valide Aussagen zum Entbindungsmodus bei Frühgeburt möglich sind [539].

Die Empfehlungen stützen sich daher auf Kohortenstudien. In einem Review wurden die bis 2016 veröffentlichten Arbeiten zu diesem Thema aufgelistet [540]. Bei der Entscheidung für einen Entbindungsmodus sind neben dem Gestationsalter zahlreiche

weitere Faktoren zu berücksichtigen. Relevant sind insbesondere die Kindslage und das Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft.

Befindet sich das Frühgeborene in Beckenendlage, beschreiben viele dieser Studien bei einer vaginalen Entbindung eine erhöhte Mortalität [540]. Bei Schädellage sind die Ergebnisse aus Kohortenstudien deutlich heterogener. Es gibt Untersuchungen, die im Falle einer Sectio bei Frauen mit extremer Frühgeburt, eine Reduktion der neonatalen Mortalität beobachten [541-544]. Andere Studien sehen hier keinen Unterschied [545-550]. Darüber hinaus sind absolute und relative Kontraindikationen für eine vaginale Entbindung zu berücksichtigen (beispielsweise schwere fetale Wachstumsrestriktion, Placenta praevia etc.).

6.9.1.1 Entbindungsmodus bei Einlingschwangerschaft und Schädellage

Barzilay und Mitarbeiter haben in einer 2016 publizierten Metaanalyse den Einfluss des Geburtsmodus bei Kindern in Schädellage mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g untersucht. Hierbei zeigte sich weder für die nach Einflussfaktoren adjustierten (aOR 0.87, 95% CI 0.72 - 1.04) noch für die nicht-adjustierten Analysen (OR 1.33, 95% CI 0.93 - 1.90) eine signifikante Reduktion der neonatalen Mortalität zugunsten einer Sectio caesarea [551]. Auch die Rate an schweren kindlichen Hirnblutungen unterschied sich nach Adjustierung nicht (aOR 1.05, 95% CI 0.85 - 1.30). Wurden allerdings alle Schweregrade an Hirnblutungen zusammengefasst, war die Häufigkeit im Falle einer vaginalen Geburt höher (OR 1.33, 95% CI 1.16 - 1.51). Diese Befunde werden durch die Daten des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerkes gestützt [552]. Hier war die Rate an schweren Hirnblutungen (Grad III-IV) bei geplanter Sectio caesarea mit 4.9% niedriger als nach vaginaler Geburt (7.8%) und Notsectio (12.1%, $P < 0.001$). Allerdings wurde in der Gruppe der geplanten Sectiones auch häufiger eine antenatale Steroidprophylaxe durchgeführt (94.5% vs. 80.3% und 80.5%, $P < 0,001$). Trotz des heterogenen Studienkollektivs zeigte sich ab 30 SSW kein Unterschied in der Häufigkeit intraventrikulärer Blutungen in Abhängigkeit des Entbindungsmodus. Unterschiede bei RDS, Sepsis oder nekrotisierender Enterokolitis konnten in der Analyse von Barzilay nicht beobachtet werden [551].

Eine Metaanalyse einer kanadischen Arbeitsgruppe aus 2020 untersuchte den Zusammenhang zwischen Entbindungsmodus und neonatalem Outcome bei Einlingschwangerschaften und Schädellage mit Entbindung unter 28 SSW [553]. Bei alleiniger Berücksichtigung einkommensstarker Länder fand sich bei der Rohdatenanalyse ein Trend zugunsten einer Sectio caesarea mit reduzierter neonataler Mortalität (OR 0.68, 95% CI 0.45 - 1.01) und einer reduzierten schweren zerebralen Morbidität (OR 0.82, 95% CI 0.64 - 1.06). Nach Adjustierung erreichten die Mortalitätsdaten knapp das Signifikanzniveau (aOR 0.62, 95% CI 0.39 - 0.99, NNT = 10). Allerdings wurden die ausgewerteten Studien in ihrer Qualität als gering eingestuft und zeigten eine erhebliche Heterogenität. Eine Subgruppenanalyse ergab, dass die reduzierte Mortalität durch die Schnittentbindung ausschließlich bei SGA-Situation (OR

0.25, 95% CI 0.19 - 0.32, NNT = 5) zu beobachten war. Bei alleiniger Berücksichtigung des Geburtsgewichts war eine niedrigere Mortalität nach Sectio im Vergleich zur vaginalen Entbindung bis zu einem Gewicht von 1250g zu beobachten.

Problematisch ist bei der Analyse retrospektiver Kohortenstudien, dass zumeist nur der erfolgte und nicht der initial angestrebte Entbindungsmodus berücksichtigt wird. Bei diesem Vorgehen besteht das Risiko, die Nachteile der Sectioentbindung zu überschätzen, da bei der Auswertung auch die sekundären Sectiones infolge einer intrapartalen Pathologie trotz initial geplanter vaginaler Entbindung einfließen. Das Problem des primär intendierten Geburtsmodus findet daher in den Analysen zunehmend Berücksichtigung. In retrospektiven Analysen untersuchten Reddy und Mitarbeiter den Einfluss des angestrebten Geburtsmodus auf die neonatale Morbidität und Mortalität bei 2906 Patientinnen [550]. Bei Schädellage war ein vaginaler Entbindungsversuch zwischen 24+0 und 27+6 SSW in 84.8 % und zwischen 28+0 und 31+6 SSW in 84.3 % erfolgreich. In keiner der beiden Gestationsaltersgruppen war ein Unterschied in der neonatalen Mortalität oder Morbidität zwischen vaginalem Entbindungsversuch oder geplanter Sectio caesarea zu erkennen.

Mit der französischen EPIPAGE-2-Studie liegt eine weitere große (N=1008) und methodisch anspruchsvolle populationsbasierte Kohortenstudie vor [554]. Der Vergleich der Gruppen erfolgt auch hier auf Grundlage des geplanten Entbindungsmodus bei Frühgeburt < 32 SSW. Alle Fälle, bei denen wegen begleitender Faktoren ein bestimmter Entbindungsmodus als indiziert anzusehen war (z.B. palliative Intention, IUGR, vorzeitige Plazentalösung, Z.n. wdh. Sectio etc.) wurden ausgeschlossen. In 90.2% der vaginal intendierten Geburten wurde vaginal entbunden. In der Auswertung der Rohdaten waren keine Unterschiede bei dem Überleben der Kinder ohne schwere Morbidität zu beobachten (76.3% geplant vaginal vs. 77.6% geplante Sectio, $p=0.70$). Für das Gesamtüberleben fand sich ein Vorteil zugunsten der Sectio (87.0% vs. 92.0%, $p=0.04$). Dieser Unterschied war nach Adjustierung mittels Propensity-Score-Matching nicht mehr nachzuweisen (Gesamtüberleben OR 1.05, 95% CI 0.48 - 2.28 und Überleben ohne schwere Morbidität OR 0.64, 95% CI 0.36 - 1.16).

Die Ergebnisse wurden in der prospektiven multinationalen EPICE-Kohorte bestätigt (N=1966) [555]. Die Häufigkeit des kombinierten Endpunkts aus neonataler Mortalität und Morbidität zeigte zwischen vaginaler Entbindung und Sectio keine Unterschiede (aOR 0.99, 95% CI 0.65 - 1.50). Das gleiche gilt, wenn das neonatale Outcome der Länder mit Empfehlung bzw. Bevorzugung der vaginalen Entbindung < 32 SSW mit Ländern verglichen wird, die hierzu keine klare Empfehlung aussprechen oder die Schnittentbindung bevorzugen (aOR 0.88, 95% CI 0.59 - 1.32). Die an der Studie teilnehmenden deutschen Regionen (Hessen und Saarland) wiesen im Vergleich zu den weiteren zehn Ländern mit über 50% die höchste Sectorate auf. Die 2-Jahres Follow-up-Daten zeigten keine Unterschiede hinsichtlich neurosensorischer und motorischer Beeinträchtigungen,

Die überdurchschnittlich hohe Rate an Sectioentbindungen bei Frühgeburt in Deutschland bestätigen die Daten des Euro-Peristat-Netzwerkes [556]. Die Auswertung

des Entbindungsmodus der Robson-Klasse 10 (Einling, <37 SSW, Schädellage einschl. Z.n. Sectio) ergab, dass Deutschland nach Zypern in Europa bei dieser Kohorte die höchste Sectiorate aufwies (49.7%). Im Gegensatz hierzu lag die Rate in den Niederlanden bei lediglich 21.7%.

Zum Vorgehen bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt an der Grenze zur Lebensfähigkeit verweisen wir auf die entsprechende Leitlinie „Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit 024-019“ [8].

An dieser Stelle sei auch bemerkt, dass bei Schädellage im Falle eines Geburtsstillstands auf Beckenboden ausreichende Kenntnisse im Umgang mit der Forcepsentbindung notwendig sind.

Es gibt Hinweise, dass die Sectio caesarea mit kurz- und langfristigen Folgen für die Mütter und Folgeschwangerschaften assoziiert ist, was im Rahmen einer Lancet-Serie untersucht wurde [557]. Eine in 2017 überarbeitete Übersichtsarbeit des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) mit neun Studien zeigte, dass die Sectio caesarea mit einem längeren Klinikaufenthalt, einem erhöhtem Risiko für postpartale Hysterektomie bei postpartaler Hämorrhagie und Herzstillstand, aber auch mit einem reduzierten Risiko für vaginale Verletzungen, abdominale und perineale Schmerzen drei Tage nach Geburt, frühen postpartalen Hämorrhagien, geburtshilflichem Schock und einem reduziertem Risiko für Harninkontinenz verbunden ist [558,559]. Folgeschwangerschaften nach Sectio caesarea sind mit einem erhöhten Risiko für Hysterektomie, Plazentarstörungen, Uterusruptur, Totgeburt und Frühgeburt assoziiert [559,560]. Diese Risiken steigen mit zunehmender Anzahl der Sectiones [561]. Frauen mit Zustand nach Sectio zeigen zudem eine reduzierte Fertilität und haben weniger nachfolgende Kinder als Frauen nach Vaginalgeburt [562-564].

6.9.1.2 Entbindungsmodus bei Einlingsschwangerschaft und Beckenendlage

Beckenendlagen treten bei Frühgeburten häufiger als am Termin auf (26 SSW ca. 25%, 32 SSW ca. 15%, ≥ 37 SSW 3-4%) [565].

In der Studie von Reddy et al. wurden bei Beckenlage und angestrebter vaginaler Geburt lediglich 27.6 (24+0 bis 27+6 SSW) bzw. 17.2 % (28+0 bis 31+6 SSW) der Frauen auch vaginal entbunden [550]. Das Outcome der Kinder beim Versuch einer vaginalen Entbindung war im Vergleich zur geplanten Sectio signifikant schlechter.

Diese Beobachtung wird durch eine große niederländische Kohortenstudie unterstützt [565]. Bergenhenegouwen et al. identifizierten im entsprechenden Perinatalregister 8356 Frauen mit Beckenendlage zwischen 26+0 und 36+6 SSW in den Jahren 2000 – 2011. Bei 1935 Frauen war eine primäre Sectio geplant, wohingegen 6421 Frauen einem vaginalen Entbindungsversuch zustimmten. Dabei wurden 3426 Kinder auch vaginal geboren, während 2995 per sekundärer Sectio entwickelt wurden. Über das ganze Schwangerschaftsalter betrachtet konnte kein Unterschied in der perinatalen Mortalität zwischen geplanter Sectio und geplanter vaginaler Entbindung beobachtet werden,

allerdings schnitt die Gruppe der Kinder zwischen 28+0 und 31+6 SSW im Falle einer Sectio besser ab. Ebenso fand sich in der Gesamtgruppe wie auch bei den Frauen zwischen 26+0 und 27+6 sowie 28+0 und 31+6 SSW eine signifikante Reduktion für die Kombination aus perinataler Mortalität und Morbidität. Bei den Frauen jenseits von 32+0 SSW war die perinatale Mortalität und Morbidität im Falle einer Sectio im Vergleich zu einer intendierten vaginalen Geburt nicht vermindert. Wurde allerdings der tatsächlich stattgehabte Geburtsmodus analysiert, war die Kombination aus perinataler Mortalität und Morbidität bei den Kindern zwischen 32+0 und 36+6 SSW nach einer vaginalen Geburt signifikant erhöht.

Die Ergebnisse decken sich mit einer 2018 publizierten Metaanalyse zum Entbindungsmodus bei Beckenendlage unter 28 SSW mit aktivem neonatologischem Vorgehen [566]. Hierbei zeigten sich signifikante Vorteile zugunsten der Sectio sowohl bei der kindlichen Mortalität als auch der Häufigkeit von Hirnblutungen. Zur Vermeidung eines kindlichen Todesfalles sind acht Sectiones durchzuführen. Die number needed to treat zur Vermeidung einer schweren intraventrikulären Blutung liegt bei 12 Sectiones.

Weitere Daten lieferte die französische EPIPAGE-2-Studie [567]. Frühgeburten < 26 SSW wurden ausgeschlossen, in über der Hälfte der Fälle lag das Gestationsalter zwischen 32 und 34 SSW. Die Rate sekundärer Sectiones bei geplanter vaginaler Entbindung lag bei 18,4%. Im Vergleich der geplanten Entbindungsmodi zeigten sich in dieser Analyse keine Nachteile für ein vaginales Vorgehen. Zu berücksichtigen ist die hohe geburtshilfliche Expertise in Frankreich bei vaginaler Beckenendlagegeburt, die eine unmittelbare Übertragung der Ergebnisse auf deutsche Verhältnisse verbietet.

6.9.1.3 Entbindungsmodus bei Zwillingsschwangerschaft

Hinsichtlich des Entbindungsmodus bei Zwillingsschwangerschaft verweisen wir auf die Leitlinie „Überwachung und Betreuung von Zwillingsschwangerschaften 015-087“ [AWMF-Leitlinie Zwillinge].

Demnach kann bei unkomplizierter diamnialer Schwangerschaft > 32 SSW und Schädellage des führenden Zwillings keine Präferenz für einen vaginalen oder abdominalen Geburtsmodus ausgesprochen werden.

Bei einem Gestationsalter < 32 SSW wurde aufgrund der unzureichenden Evidenz keine Empfehlung verabschiedet.

Seit Erstellung der Leitlinie sind weitere Kohortenstudien zu diesem Thema publiziert worden:

In einer kanadischen Studie mit Analyse von 6636 Zwillingsschwangerschaften zwischen 24+0 und 32+6 SSW zeigten sich keine Unterschiede für den kombinierten Endpunkt aus perinataler Morbidität und Mortalität in Abhängigkeit des Entbindungsmodus [568]. Während die Entbindung mittels Sectio caesarea mit einer geringeren Rate an schweren neuronalen Beeinträchtigungen assoziiert war (aOR 0.77, 95% CI 0.61 - 0.98), traten Atemanpassungsstörungen in Form eines RDS häufiger auf

(aOR 1.34, 95% CI 1.15 - 1.56). Eine weitere zeitlich später durchgeführte, ebenfalls kanadische Kohortenstudie untersuchte das neonatale Outcome bei Schädellage des ersten und Nicht-Schädellage des zweiten Zwillings zwischen 24+0 und 27+6 SSW [569]. Hierbei waren keine Unterschiede im kombinierten neonatalen Outcome in Abhängigkeit vom geplanten Entbindungsmodus (vaginaler Entbindungsversuch bei N=112 und primäre Sectio caesarea bei N=108 Zwillingspaaren) zu beobachten - auch nicht, wenn eine getrennte Analyse von erstem und zweitem Zwilling erfolgte. Die Rate an Notfallsectiones bei vaginalem Entbindungsversuch lag bei 30%.

Anhand der EPIPAGE-2-Kohorte wurde der Einfluss des Entbindungsmodus bei Zwillingsschwangerschaft zwischen 24+0 und 34+6 SSW bei Schädellage des führenden Zwillings (N=383) untersucht [570]. Es fanden sich weder Unterschiede für das Gesamtüberleben, die schwere Morbidität noch das Überleben ohne neurosensorische Beeinträchtigung nach zwei Jahren in Abhängigkeit vom Entbindungsmodus sowohl für den ersten als auch den zweiten Zwilling.

Eine niederländische populationsbasierte Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen dem geplanten Entbindungsmodus bei Zwillingen zwischen 26 und 32 SSW [571]. In 87% der 1655 ausgewerteten Schwangerschaften war eine vaginale Entbindung geplant. Bei geplanter Sectio caesarea war eine erhöhte neonatale Morbidität (aOR 1.5, 95% CI 1.1 - 2.0) und Mortalität (aOR 2.5, 95% CI 1.5 - 4.2) zu beobachten. Aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Studiengruppen und des hohen Risikos eines Selektions-Bias lassen sich diese Ergebnisse allerdings nicht verallgemeinern.

6.9.2 Sectio caesarea per Uteruslängsschnitt

Konsensbasierte Empfehlung 6.E44

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Insbesondere im Falle einer extremen Frühgeburt kann ein Uteruslängsschnitt im Einzelfall vorteilhaft sein, um das Kind möglichst schonend zu entwickeln.

Bei einer extremen Frühgeburt < 28 SSW oder im Falle einer fetalen Wachstumsrestriktion auch noch in höheren SSW, ist das untere Uterinsegment oft nur gering dilatiert. Eine quere Uterotomie macht hier nur wenig Sinn, da die Länge der Inzision nicht ausreicht, um das Kind schonend zu entwickeln. Das gilt vor allem für Kinder in BEL, da der Kopf im Vergleich zum restlichen Körper überproportional groß ist und durch das sich kontrahierende untere Uterinsegment eingeschnürt werden kann. Schwere Traumata und Verletzungen des Kindes können bei unsachgemäßem Vorgehen die Folge sein. Wesentlich schonender lässt sich ein solches Kind mit einem

Uteruslängsschnitt entwickeln, optimalerweise mit intakter Fruchtblase. Der Längsschnitt sollte dabei bis zum Fundus uteri erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E45	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Aufgrund des erhöhten Risikos für eine Uterusruptur soll bei Z.n. Sectio mit Uteruslängsschnitt bei allen folgenden Geburten eine primäre Re-Sectio empfohlen werden.	

Bei vorausgegangener Sectio mit Uteruslängsschnitt besteht eine hohe Rupturgefahr (1 – 12 %) bei einem vaginalen Entbindungsversuch. Deshalb soll in diesen Fällen den betroffenen Frauen die primäre Re-Sectio empfohlen werden [572,573].

6.9.3 Vaginal operative Entbindung

Konsensbasierte Empfehlung 6.E46	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Aufgrund des erhöhten Risikos für eine intraventrikuläre Hirnblutung sollte unterhalb von 34+0 SSW eine Kindsentwicklung per Vakuumextraktion unterlassen werden.	

In einer schwedischen Kohortenstudie konnte anhand von über 40.000 Geburten gezeigt werden, daß bei einer Frühgeburt die Vakuumextraktion im Vergleich zu einer Sectio caesarea oder Spontangeburt mit einer höheren Hirnblutungsrate (aOR für intracranielle Blutung 1.84, 95% CI 1.09 – 3.12; aOR für extracranielle Blutung 4.48, 95% CI 2.84 – 7.07) und auch häufigeren Verletzungen des Plexus brachialis einhergeht (aOR 6.21, 95% CI 2.22 – 4.71) [574]. Für die Entbindung per Forceps liegt hierzu lediglich eine kleine retrospektive Studie aus Irland vor [575]. Zwischen 31+0 und 34+6 SSW trat in 5.9% (2/34) der Forceps-Entbindungen eine intrazerebrale Blutung auf. Die Rate lag damit nicht höher als in der spontan entbundenen Kontrollgruppe (4.9% [4/82], P= 1.0).

6.9.4 Fetalblutanalyse

Konsensbasierte Empfehlung 6.E47	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Unterhalb von 34+0 SSW sollte aufgrund potentieller Verletzungsrisiken keine Fetalblut-Analyse erfolgen.	

Es liegen zur Sicherheit der Fetalblut-Entnahme unterhalb von 34+0 SSW keine prospektiv randomisierten Studien vor. Angesichts der nicht kalkulierbaren potentiellen Risiken, die aus verstärkten Blutungen, Entzündungen oder gar Verletzungen der Dura mit Liquoraustritt resultieren können, sollte auf diese Intervention bei Schwangeren vor 34+0 SSW verzichtet werden.

6.9.5 Antibiotikaprophylaxe bei B-Streptokokken

Konsensbasierte Empfehlung 6.E48	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ist bei einer Frühgeburt der GBS-Status positiv oder unbekannt, soll eine subpartale Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden.	

Die Streptokokken der serologischen Gruppe B (GBS) nach Lancefield (synonym: *Streptococcus agalactiae*) sind nach wie vor eine der häufigsten Ursachen für schwere Infektionen des Neugeborenen. Die Letalität ist in den letzten Jahrzehnten gesunken, liegt jedoch weiterhin um 4% für reife Neugeborene und ist bei unreifen Frühgeborenen deutlich höher. Ist bei einer Frühgeburt der GBS-Status positiv oder unbekannt, sollte eine subpartale Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden. Mittel der Wahl ist Penicillin G (zu Beginn 5 Mio. iE. i.v. (keine orale Behandlung!) und anschließend 2.5 Mio. iE. i.v. alle vier Stunden bis zur Geburt). Ampicillin (zu Beginn 2 g i.v. und anschließend 1 g i.v. alle vier Stunden bis zur Geburt) ist eine wirksame Alternative, die aber wegen des breiteren Wirkungsspektrums insbesondere aus neonatologischer Sicht Nachteile gegenüber Penicillin durch Förderung von Resistenzentwicklungen bei Gram-negativen Erregern haben könnte. Um einen möglichst sicheren Effekt der antibiotischen Prophylaxe auch für das Neugeborene zu erreichen, sollte die erste Gabe des Antibiotikums an die Schwangere > 4 Stunden vor der Geburt erfolgen. Bei Penicillinallergie sollte zunächst Cefazolin (zu Beginn 2 g i.v. und anschließend 1 g alle

acht Stunden bis zur Geburt) oder ein anderes Cephalosporin der zweiten Generation in entsprechender Dosierung zur Anwendung kommen. Für Cephalosporine sind bisher ebenfalls fast keine Resistenzen gegenüber GBS beschrieben worden.

Bei primärer Schnittentbindung (ohne Blasensprung und ohne Wehentätigkeit) wird auf eine antibiotische GBS-Prophylaxe verzichtet, da das Risiko für eine kindliche GBS-Infektion gering ist. Die anderweitigen Empfehlungen bezüglich der Antibiotikagabe bei einer Kaiserschnittentbindung bleiben davon unberührt.

Die rasche Ermittlung des GBS-Kolonisierungsstatus durch eine bakteriologische Kultur wird empfohlen. Bei negativem Ergebnis der Kultur nach 48 Stunden ist eine weitere antibiotische Abschirmung nicht notwendig. Das Kulturergebnis hat eine prädiktive Gültigkeit von 5 Wochen, bei andauernden Symptomen einer Frühgeburt sollte die Kultur danach wiederholt werden [576,577].

6.9.6 Zusammenarbeit mit Neonatologie

Konsensbasierte Empfehlung 6.E49	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ein Pädiater/Neonatologe soll frühzeitig in die Behandlung und Beratung bei drohender Frühgeburt einbezogen werden.	

Dabei sollen dem Pädiater alle Informationen zu der Schwangeren, die wichtig sind für die Erstversorgung und Behandlung des Frühgeborenen, übermittelt werden. Dies sind u.a. Medikamente, der HBs-Ag-Status, die Blutgruppe, der CMV-Antikörperstatus (bis 32 SSW), Befunde der Pränataldiagnostik sowie die Ergebnisse des mikrobiologischen Screenings Schwangerer mit drohender Frühgeburt auf GBS, MRSA, MRGN und von der Wiederholung des Screenings bei Prolongation der Schwangerschaft. Siehe KRINKO-Empfehlung des RKI zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht < 1500g:

Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g [578]

Ergänzende Empfehlung (2011) zur „Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g“ [579]

Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen [580]

Für die Elternberatung durch Ärzte, Pflege und psychosozialen Dienst bei drohender Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes wird auf die Empfehlungen aus der Leitlinie „Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit 024-019“ verwiesen [8].

Konsensbasierte Empfehlung 6.E50	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Im Falle einer Frühgeburt (< 35+0 SSW) soll ein neonatologisch erfahrener Arzt anwesend sein und das Neugeborene unmittelbar versorgen. Bei drohenden Frühgeburten < 32+0 SSW und/oder einem Schätz-/Geburtsgewicht < 1500g soll ein Facharzt mit der Schwerpunktbezeichnung "Neonatologie" in Rufbereitschaft verfügbar sein.	

Siehe auch Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen, QFR-RL [581]. Für Österreich gelten die Regelungen unter <https://www.iet.at>.

6.9.7 Sterbebegleitung

Konsensbasiertes Statement 6.S32	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Für Palliativversorgung und Sterbebegleitung in der Perinatalphase ist für verstorbene bzw. im Sterbeprozess befindliche Neugeborene und ihre Familie speziell geschultes Personal hinzu zu ziehen. Die Sterbebegleitung gehört zu den Ausbildungsinhalten in der Perinatologie. Die würdevolle Sterbebegleitung ist nach den Grundsätzen der Bundesärztekammer eine zentrale, nicht zu delegierende ärztliche Aufgabe.	

Neugeborene bilden in Deutschland mit einem Anteil von ca. 40 % die größte Gruppe unter allen Todesfällen im Kindes- und Jugendalter [582]. Schwerstkranke und sterbende Neugeborene sowie deren Eltern und nahestehende Angehörige haben das Recht auf eine umfassende medizinische, pflegerische, psychosoziale und spirituelle Betreuung, die ihrer individuellen Lebenssituation Rechnung trägt (in Anlehnung an die

Charta zur Betreuung schwerstkranker und sterbender Menschen in Deutschland; Bundesärztekammer, 2011) [583].

Bei vorgeburtlichem Versterben eines Kindes bzw. im Rahmen einer nachgeburtlichen palliativmedizinischen Betreuung sowie der Trauerbegleitung der Familie trägt insbesondere eine respektvolle Haltung des interdisziplinären Teams zu einem einfühlsamen, kompetenten Umgang mit dem Kind und seiner Familie bei. Gleichzeitig ist es Aufgabe des behandelnden Teams, das Ausmaß der physischen, psychischen wie sozialen Belastung des Kindes bzw. seiner Familie einzuschätzen und zu minimieren. Bei Festlegen des individuellen Therapiezieles und daraus folgender Therapiemaßnahmen steht nicht die Lebensverlängerung um jeden Preis, sondern die bestmögliche Lebensqualität des Kindes sowie die Begleitung seiner Familie im Vordergrund [584] (Leitlinie „Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit 024-019“) [8].

7 Besonderheiten bei Gemini und höhergradigen Mehrlingen

7.1 Epidemiologie und Ätiologie

Konsensbasiertes Statement 7.S33

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Mehrlingsschwangere haben ein signifikant erhöhtes Frühgeburtsrisiko.

Frauen mit Zwillingschwangerschaft haben im Vergleich zu Frauen mit Einlingsschwangerschaft ein signifikant höheres Risiko, eine Frühgeburt zu erleiden. Obwohl der Anteil der Zwillingschwangerschaften am Gesamtkollektiv in Deutschland nur ca. 2 % beträgt, sind über 10 % aller frühgeborenen Kinder Zwillinge [1,585]. Die Frühgeburtenrate bei Zwillingen beträgt ca. 60 %. Berücksichtigt man die Chorionizität, so haben monochoriale Gemini ein signifikant höheres Risiko für eine Frühgeburt als dichoriale (66.9 vs. 57.6 %, $P < 0.0001$) [586]. Dies gilt für den gesamten Schwangerschaftsverlauf (< 34 SSW: 24 vs. 16 %; < 32 SSW: 26 vs. 18 %; < 28 SSW: 11 vs. 7 %). Die Rate an Frauen mit Drillingschwangerschaft liegt in Deutschland bei 0.03 % [1]. Daß eine Drillingschwangere 37+0 SSW erreicht, ist eine Rarität. Ursächlich spielt bei Mehrlingen die Überdehnung des Myometriums eine besondere Rolle. Hinzu kommt bei monochorialen Gemini die Gefahr des feto-fetalen Transfusionsyndroms. Ansonsten können alle bereits für Einlinge beschriebenen pathophysiologischen Mechanismen auch bei Mehrlingen eine Frühgeburt induzieren. Weiterhin haben Zwillinge im Vergleich zu Einlingen ein 5-fach höheres Risiko in der Kindheit zu versterben, Drillinge ein 10-fach höheres [587]. Vor diesem Hintergrund ist die Prävention der Frühgeburt bei Frauen mit Mehrlingsschwangerschaft eine besondere Herausforderung.

7.2 Prävention

Für Schwangere mit höhergradigen Mehrlingen liegt kaum belastbares Datenmaterial zur Prävention der Frühgeburt vor [588]. Bei Drillingschwangeren hatten weder eine Zerklage [589], noch die Applikation von Progesteron einen Einfluß auf die Schwangerschaftsdauer [590]. Im Rahmen des holländischen ProTwin Trials wurden 18 Frauen mit Drillingschwangerschaft randomisiert [591]. In der Kontrollgruppe wurde bei 2 von 9 Frauen ein ungünstiges perinatales Outcome beobachtet, in der Interventionsgruppe bei 4 von 9. Dieser Unterschied war aufgrund der kleinen

Fallgruppen nicht signifikant (OR 2.8; 95% CI 0.4 – 21.7) [592]. Eine deutlich bessere Datenlage liegt für Zwillingsschwangere vor, die nachfolgend dargestellt werden soll.

7.2.1 Progesteron

Konsensbasierte Empfehlung 7.E51	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Nur aufgrund des Vorliegens einer Zwillingsschwangerschaft sollen Frauen kein Progesteron zur Prävention einer Frühgeburt erhalten.	

Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2017, welche die Gabe von Progestogenen (vaginales Progesteron, 17-OHPC) gegenüber Placebo oder keiner Behandlung bei n=4773 unselektierten Mehrlingsschwangerschaften untersuchte, konnte für die Verumgabe keine Assoziation zu einer Reduktion der Frühgeburt und eines verbesserten neonatalen Outcomes feststellen [593].

Auch eine Erhöhung der Dosis des vaginalen Progesterons auf 400 mg täglich erbrachte gegenüber der Gabe von 200 mg täglichen vaginalen Progesterons bei unselektierten dichorialen-diamnioten Geminischwangerschaften keine Vorteile [594].

Eine in 2020 publizierte randomisierte, placebo-kontrollierte doppel-blind Studie zeigte bei unselektierten Zwillingsschwangerschaften für die täglichen Gabe von 600 mg vaginalem Progesteron (n=582) mit Start der Therapie zwischen SSW 11-14 und Fortsetzung bis 34 SSW im Vergleich zu Placebo (n=587) keine signifikante Reduktion der Frühgeburt zwischen 24+0 und 33+6 SSW [595]. Eine Nachuntersuchung (post hoc time-to-event analysis) wies auf eine mögliche Reduktion einer spontanen Frühgeburt vor 32 SSW in der Gruppe hin, die bei Rekrutierung in die Studie eine Zervixlänge < 30 mm aufwies. Demgegenüber war die Gruppe mit einer Zervixlänge > 30 mm sogar einem höheren Risiko ausgesetzt.

Eine weitere randomisierte, placebo-kontrollierte doppel-blind Studie bei Frauen mit Zwillingsschwangerschaft nach IVF/ICSI-Behandlung (n=203) konnte ebenso für die rektale Gabe von Progesteron (400 mg zweimal täglich zwischen 11-14 SSW und 37 SSW) keine signifikante Reduktion der Frühgeburt aufzeigen [596].

Eine Metaanalyse individueller Patientendaten aus 2021 zeigte keine Reduktion einer Frühgeburt vor 34 SSW in Zwillingsschwangerschaften, welche mit vaginalem Progesteron behandelt wurden (8 Studien, 2046 Patientinnen, RR 1.01, 95% CI 0.84 - 1.20) [197].

Konsensbasiertes Statement 7.S34

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit Zwillingsschwangerschaft, deren vaginalsonographisch gemessene Zervixlänge vor 24+0 SSW ≤ 25 mm beträgt, liegt keine ausreichende Datenlage vor, um eine Empfehlung zur Progesteron-Applikation aussprechen zu können.

Eine Metaanalyse individueller Patientendaten (individual patient data meta-analysis, IPDMA) von Romero et al. aus dem Jahr 2017 mit sechs Studien [100,142,324,594,597,598], die die Gabe von vaginalen Progesteron gegen Plazebo oder keine Behandlung bei n=303 asymptomatischen Zwillingsschwangerschaften mit einer Cervixlänge ≤ 25 mm im zweiten Trimester untersuchte, konnte eine signifikante Reduktion einer Frühgeburt vor 33 SSW (31.4% vs 43.1%; RR, 0.69 (95% CI, 0.51 - 0.93), primäres Outcome) sowie zudem ein verbessertes neonatales Outcome aufzeigen (z.B. Reduktion eines neonatalen Todes (RR, 0.53 (95% CI, 0.35 - 0.81)), eines Atemnotsyndroms (RR, 0.70 (95% CI, 0.56 - 0.89)), Geburtsgewicht < 1500 g (RR, 0.53 (95% CI, 0.35 - 0.80)) [141]. In dieser Metaanalyse ist die Studie von El-Refaie, die Progesteron in einer täglichen Dosis von 400 mg einsetzte, mit 70.4 % gewichtet [142]. Diese Studie wurde inzwischen vom Journal zurückgezogen, da es für die Arbeit keine Zustimmung einer Ethikkommission gab und erhebliche Bedenken hinsichtlich der Validität und Integrität der Daten bestehen. Somit sind die Aussagen der o.g. Metaanalyse vom Romero et al. mit hoher Unsicherheit zu bewerten.

7.2.2 Zerklage**Konsensbasierte Empfehlung 7.E52**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Zwillingsschwangeren sollte keine primäre Zerklage angelegt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E53

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Zwillingsschwangeren, deren Zervixlänge vor 24+0 SSW weniger als 15 mm beträgt, kann die Anlage einer sekundären Zerklage erwogen werden.

Eine erste Metaanalyse von drei prospektiv randomisierten Studien wies bei Zwillingschwangerschaften eine signifikant höhere Frühgeburtenrate vor 35 SSW bei Anlage einer primären oder sekundären Zerklage nach (76% vs. 36%; RR 2.15, 95 % CI 1.15 – 4.01) [136,599-601]. Mittlerweile liegt nun eine weitere Metaanalyse vor, die zusätzlich individuelle Patientinnendaten berücksichtigte [602]. Diese Untersuchung konnte zumindest für Patientinnen mit kurzer Zervix vor 24 SSW keinen negativen Effekt einer Zerklage auf die Frühgeburtenrate oder perinatale Morbidität aufzeigen.

Eine größere retrospektive Studie gelangte sogar zu dem Schluss, dass bei Patientinnen mit einer Zervixlänge ≤ 15 mm die Schwangerschaftsdauer um 4 Wochen verlängert wird, die Prävalenz der Frühgeburt < 34 SSW signifikant sinkt (RR 0.51; 95 % CI 0.31 – 0.83) und ebenso die Verlegung der Kinder auf die neonatale Intensivstation (RR 0.41; 95 % CI 0.24 – 0.81) [603]. Diese Daten werden durch eine weitere Metaanalyse gestützt, die 1211 Frauen aus 16 Studien mit Zwillingschwangerschaft untersuchte. Bei Patientinnen, deren Zervixlänge weniger als 15 mm betrug, wurde durch die Anlage einer Zerklage die Frühgeburtenrate < 34 SSW signifikant reduziert (RR 0.57; 95% CI 0.43 - 0.75) und die Schwangerschaftsdauer gegenüber der Kontrollgruppe um fast 4 Wochen verlängert (95% CI 2.19 - 5.59) [604]. Vor diesem Hintergrund sind sicherlich weitere prospektiv randomisierte Studien notwendig, um den Effekt einer Zerklage bei Frauen mit Zwillingschwangerschaft und kurzer Zervix noch besser bewerten zu können.

7.2.3 Zervixpessar bei verkürzter Zervixlänge

Konsensbasierte Empfehlung 7.E54	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit Zwillingschwangerschaft, deren vaginalsonographisch gemessene Zervixlänge vor 24+0 SSW ≤ 25 mm beträgt, sollte die Anlage eines Zervixpessars im Einzelfall erfolgen.	

In 2013 wurde die erste Studie zum Einsatz eines Zervixpessars bei Frauen aus einem unselektionierten Kollektiv mit Geminischwangerschaft vorgestellt. Für diese Studie wurden über 800 Patientinnen in Holland rekrutiert. Im Gesamtkollektiv konnte kein Einfluss des Zervixpessars auf die perinatale Morbidität nachgewiesen werden, allerdings war sie bei den Frauen, die vor 20 SSW eine Zervixlänge von < 38 mm hatten (unterstes Quartil), signifikant reduziert (RR 0.40; 95 % CI 0.19 – 0.83). Auch die Frühgeburtenrate vor 28 bzw. 32 SSW war signifikant geringer [591]. Eine

Nachuntersuchung der Kinder im Alter von 3 Jahren zeigte, daß in dieser Gruppe die Anzahl verstorbener Kinder oder Kinder mit schwerer Entwicklungsverzögerung (Bayley-III Score < 85) signifikant geringer war als im Kontrollkollektiv (10 vs. 29 %; OR 0.26; 95% CI 0.09 – 0.73) [143]. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Goya et al. Lag die Zervixlänge bei Frauen mit Zwillingsschwangerschaft vor 22 SSW bei ≤ 25 mm, wurde den Patientinnen ein Zervixpessar eingesetzt. Damit konnte die Frühgeburtenrate vor 34 SSW signifikant gesenkt werden, ebenso zeigte sich eine tendenzielle Reduktion in der neonatalen Morbidität, jedoch nicht auf Signifikanzniveau [605].

Dieser Effekt wurde von Nicolaidis et al. 2016 – allerdings bei erheblichen Schwächen der Studie – nicht bestätigt [606]. Auch eine kleine prospektiv randomisierte Studie aus der Arbeitsgruppe um Berghella konnte für das Zervixpessar keinen präventiven Effekt beobachten [144]. Jedoch wurde diese Untersuchung vor Rekrutierungsende abgebrochen, da zeitgleich eine größere Studie des Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development anlief. Auf der Basis dieser Ergebnisse publizierten Saccone et al. eine Metaanalyse [607]. In die Untersuchung flossen die Daten vor 481 Frauen mit Geminigravidität und kurzer Zervix ein. Erneut konnte dabei keine Reduktion der Frühgeburtenrate oder Senkung der perinatalen Morbidität durch den Einsatz eines Zervixpessars nachgewiesen werden.

Eine prospektiv randomisierte Studie [608] untersuchte den Effekt des Zervixpessars auf die Frühgeburtenrate < 34 SSW bei Frauen mit einer Zwillingsschwangerschaft, deren Zervixlänge vor 22 SSW weniger als 38 mm betrug. Die Patientinnen wurden für die Applikation eines Zervixpessars oder Progesteron randomisiert (n=300). Obwohl das primäre Studienziel verfehlt wurde, war in der Subgruppe der Frauen mit einer Zervixlänge von weniger als 28 mm (unterstes Quartil) die Frühgeburtenrate < 34 SSW und die perinatale Morbidität reduziert. Eine sekundäre Analyse zeigte ein verbessertes morbiditätsfreies Überleben im Pessar- (241/296) gegenüber dem Progesteronarm (219/298) (RR 1.11; 95% CI 1.02 - 1.21). Allerdings wurden bisher keine Daten zum Langzeit-Outcome publiziert. Einschränkend sollte auch erwähnt werden, daß über 90 % der rekrutierten Frauen sich einer künstlichen Reproduktion unterzogen hatten.

Die 2021 veröffentlichte STOPPIT-2 Studie [609] untersuchte 503 Frauen mit Einlingsschwangerschaft, deren Zervixlänge weniger als 35 mm betrug. Die Applikation des Zervixpessars hatte keinen Effekt auf die Frühgeburtenrate < 34 SSW (aOR 0.87; 95% CI 0.55 – 1.38) oder das neonatale Outcome (aOR 0.86; 95% CI 0.54 – 1.36). Allerdings lag die durchschnittliche Rate an Pessarapplikationen pro Zentrum lediglich bei drei, ein Umstand, der auf eine mangelnde Erfahrung in der Handhabung dieser Methode hinweist.

7.2.4 Zervixpessar nach vorzeitiger Wehentätigkeit und verkürzter Zervixlänge

Konsensbasiertes Statement 7.S35	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Es gibt Hinweise aus einer prospektiv randomisierten Studie, daß bei Zwillingsschwangeren nach behandelter vorzeitiger Wehentätigkeit und vaginalsonographisch verkürzter Zervixlänge (< 20 mm zwischen 24+0 und 29+6 SSW; < 10 mm zwischen 30+0 und 33+6 SSW) die Anlage eines Zervix-Pessars die Frühgeburtenrate senken kann.	

In 2019 publizierten Merced et al. eine prospektiv randomisierte Studie, in die 132 Patientinnen zwischen 24+0 und 33+6 SSW eingeschlossen wurden [610]. Hatten die Patientinnen 48 Std. nach therapierter vorzeitiger Wehentätigkeit eine verkürzte Zervixlänge (≤ 20 mm zwischen 24+0 und 29+6 SSW; ≤ 10 mm zwischen 30+0 und 33+6 SSW) erhielten sie entweder ein Zervix-Pessar oder das übliche Standard-Management. Das primäre Studienziel, die Frühgeburtenrate < 34 SSW, war in der Interventionsgruppe signifikant reduziert (16.4 vs. 32.3 %; RR 0.51 (95% CI 0.27 – 0.97)), ebenso war die Anzahl an wieder aufgenommenen Patientinnen nach behandelter vorzeitiger Wehentätigkeit vermindert (5.6 vs. 21.5 %; RR 0.28 (95% CI 0.10 – 0.80)). Darüber hinaus wurde durch die Einlage eines Zervixpessars die Rate an Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 2500 g (17.9 vs. 70.8 %; RR 0.25 (95% CI 0.17 - 0.37)) sowie die Prävalenz der nekrotisierenden Enterokolitis (0 vs. 4.6 %) und der neonatalen Sepsis (0 vs. 6.2 %) signifikant gesenkt.

Diese Beobachtung wird durch retrospektive Kohortenuntersuchungen gestützt, in denen gezeigt werden konnte, daß bei Zwillingsschwangeren mit verkürzter Zervixlänge durch die Einlage eines Zervix-Pessars auch nach 24+0 SSW die Frühgeburtenrate gesenkt werden kann [611,612].

7.2.5 Notfallzerklage

Konsensbasierte Empfehlung 7.E55	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei mehr als 1 cm eröffnetem Muttermund vor 24+0 SSW sollte auch bei einer Zwillingsschwangeren eine Notfall-Zerklage angelegt werden mit dem Ziel, eine signifikante Prolongation der Schwangerschaft zu erreichen.	

In retrospektiven Kohortenstudien wurde die Wirksamkeit einer Notfall-Zerklage auf das Schwangerschaftsalter bei Entbindung von Frauen mit Einlings- und Zwillingsschwangerschaft untersucht. In einer 2013 publizierten Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Einlingsschwangerschaften, n=31 vs. Zwillingsschwangerschaften, n=12) beobachtet werden (33.5 vs. 35.0 SSW, p=0.33) [613]. In einer weiteren Studie wurden 338 Frauen mit Einlingsschwangerschaft 104 Patientinnen mit Zwillingsschwangerschaft gegenübergestellt. In beiden Gruppen erfolgte bei entsprechender Indikation eine Notfall-Zerklage. Das Schwangerschaftsalter bei Entbindung war bei Zwillingsschwangeren geringfügig niedriger (31.9 vs. 32.7 Wochen, p=0.015) [614]. Dieser Unterschied dürfte jedoch nur von marginaler klinischer Bedeutung sein. In 2015 wurde eine weitere retrospektive Studie zur Notfallzerklage bei Geminischwangerschaft veröffentlicht. Die Intervention zeigte im Gegensatz zum expektativen Vorgehen einen Zugewinn in der Schwangerschaftsdauer von 6.76 Wochen (95 % CI 4.71 – 8.81). Auch die neonatale Morbidität (RR 0.05; 95 % CI 0.01 – 0.21) und die perinatale Mortalität (RR 0.24 (95 % CI 0.11 – 0.50) waren signifikant reduziert [615]. Eine weitere retrospektive Untersuchung fand ebenso keinen Unterschied in der Frühgeburtenrate < 34 SSW zwischen Zwillingsschwangerschaften und Einlingsschwangerschaften bei Anlage einer Notfall-Zerklage [616]. Die signifikante Verlängerung der Schwangerschaftsdauer und Reduktion der Frühgeburtenrate durch Anlage einer Notfallzerklage bei Frauen mit Zwillingsschwangerschaft und sehr früher Eröffnung des Muttermundes wurde durch eine 2019 publizierte Metaanalyse bestätigt [604]. Mittlerweile liegt nun die erste prospektiv randomisierte Studie zu dieser Fragestellung vor. In dieser Untersuchung senkte die Notfallzerklage die Frühgeburtenrate <34 SSW (RR 0.71; 95% CI 0.52 - 0.96) sowie die perinatale Mortalität (6/34 (17.6%) vs 20/26 (77%); RR: 0.22, 95% CI 0.1 - 0.5) und verlängerte das Zeitintervall von der Diagnose der Muttermundseröffnung bis zur Geburt (8.3±5.8 vs. 2.9±3.0 Wochen) signifikant [617]. Frauen mit Zwillingsschwangerschaft profitieren somit ebenfalls wie Frauen mit Einlingsschwangerschaft von dieser Intervention, falls der Muttermund vor 24 SSW um mehr als 1 cm geöffnet ist.

Bei klinisch oder laborchemisch bestehendem Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom (z.B. maternales Fieber, unhemmbare Wehen, uteriner

Druckschmerz oder Blutung) sollte jedoch keine Notfallzerklage mehr durchgeführt werden.

8 Früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM)

8.1 Prävalenz und Ätiologie

Konsensbasiertes Statement 8.S36

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Ein früher vorzeitiger Blasensprung (Blasensprung vor 37+0 SSW) betrifft ca. 3 % aller Schwangeren: 0.5 % vor 27 SSW, 1 % zwischen 27 und 34 SSW sowie 1 % zwischen 34 und 37 SSW.

Ein früher vorzeitiger Blasensprung (Blasensprung vor 37+0 SSW; preterm premature rupture of membranes (PPROM)) betrifft ca. 3 % aller Schwangeren [618]: 0.5 % vor 27 SSW, 1 % zwischen 27 und 34 SSW sowie 1 % zwischen 34 und 37 SSW [619]. Die pathophysiologischen Mechanismen, die einem PPROM zugrunde liegen, sind bislang nur sehr unvollständig geklärt. Die Festigkeit der Eihäute wird durch extrazelluläre Membranproteine wie Kollagen, Fibronectin und Laminin gewährleistet [620]. Matrix-Metalloproteinasen können diese Membranproteine abbauen. Sie werden aber in der Regel durch entsprechende Inhibitoren geblockt [620,621]. Das hieraus resultierende homöostatische Gleichgewicht kann durch verschiedene Stressoren wie eine ascendierende Infektion, eine Inflammation oder auch rezidivierende Blutungen gestört werden und pathophysiologische Kaskaden anstoßen, die schließlich zum PPROM führen [622]. Auch wenn die Initiatoren dieser Kaskaden sehr verschieden sein können, enden sie doch vermutlich in einem common pathway, der bereits im Abschnitt zur Ätiologie der Frühgeburt beschrieben wurde.

8.2 Risikofaktoren

Konsensbasiertes Statement 8.S37

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Ein signifikanter Risikofaktor für einen frühen vorzeitigen Blasensprung (PPROM) ist der Zustand nach PPROM in der Eigenanamnese. Zusätzliche Risikofaktoren gleichen denen der spontanen Frühgeburt.

In der Preterm Prediction Study hatten Frauen mit Z.n. PPROM eine Rate von 13.5 % für einen erneuten PPROM in der nachfolgenden Schwangerschaft im Vergleich zu 4.1

% ohne PPROM (RR 3.3, 95 % CI 2.1 - 5.2) [623]. Weiterhin waren Frauen mit Z.n. PPROM und Frühgeburt durch ein sehr hohes Risiko für einen erneuten PPROM und eine Geburt vor 28 SSW gekennzeichnet (1.8 vs. 0.13 %; RR 13.5, 95% CI 23.0 – 80.3). Von anderen Arbeitsgruppen wurden sogar Wiederholungsraten für PPROM von bis zu 32 % beschrieben [624]. Zusätzliche Risikofaktoren sind weitgehend mit denen, die bereits für die Frühgeburt beschrieben wurden, identisch.

8.3 Diagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 8.E56

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Diagnose eines PPROM läßt sich in den meisten Fällen durch eine Speculumuntersuchung stellen. Bei Unsicherheiten sollen biochemische Testverfahren eingesetzt werden.

Die Diagnose eines PPROM kann in vielen Fällen bereits aufgrund der Klinik gestellt werden. Die Patientin berichtet über Flüssigkeitsabgang aus der Vagina. Bei der SpekulumEinstellung ist in der Regel eine Ansammlung von klarer Flüssigkeit im hinteren Scheidengewölbe zu erkennen und im Ultraschall zeigt sich in vielen Fällen eine Reduktion der Fruchtwassermenge.

Kann mit klinischen Methoden keine eindeutige Diagnose gestellt werden, sollte ein biochemischer Test auf PPROM eingesetzt werden. Die gängigen derzeit eingesetzten Verfahren basieren auf dem Nachweis von PAMG-1, IGFBP-1 oder einer Kombination aus AFP und IGFBP-1. Ihre Sensitivität und Spezifität liegen bei weit über 90 % [625,626]. Ist die biochemische Diagnostik negativ, sollte auch an eine Harninkontinenz oder einen vermehrten vaginalen Fluor als Ursache für die klinische Symptomatik gedacht werden.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E57

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Patientinnen mit PPROM soll auf eine digitale Untersuchung verzichtet werden.

Patientinnen mit PPRM sollten nur mit einem sterilen Speculum untersucht werden. Auf eine digitale Befundung soll möglichst verzichtet werden, da hierdurch die Gefahr der aufsteigenden Infektion steigt und die Latenzzeit bis zur Geburt signifikant verkürzt wird [627,628].

8.4 Latenzzeit

Konsensbasiertes Statement 8.S38	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Über 50 % aller Patientinnen mit PPRM werden nach einer Woche entbunden.	

Über die Hälfte aller Patientinnen mit PPRM werden innerhalb einer Woche entbunden. Die mediane Schwangerschaftsdauer in einer Kohorte von 239 Patientinnen, die negativ für B-Streptokokken waren, lag bei 6.1 Tagen. Dabei betrug die kumulative Entbindungsrate nach 48 Std. 27 %, nach 7 Tagen 56 %, nach 14 Tagen 76 % und nach 21 Tagen 86 % [629]. Die Latenzzeit bis zur Geburt ist inversiv zum Schwangerschaftsalter bei PPRM korreliert [630]. Ein spontaner Verschluss des Blasensprungs ist sehr selten, es sei denn, er ist infolge einer Amniozentese entstanden [631].

8.5 Maternale und fetale Risiken bei PPRM

Konsensbasiertes Statement 8.S39	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit PPRM besteht die Gefahr der klinischen Infektion. Weitere Risiken sind die Plazentalösung und der Nabelschnurvorfal.	

Etwa 15 – 20 % aller Frauen mit PPRM entwickeln im weiteren Schwangerschaftsverlauf eine Chorioamnionitis [632,633], von postpartalen Infektionen sind 15 – 20 % der Patientinnen betroffen. Die Infektionsrate ist dabei ebenfalls invers zum Schwangerschaftsalter korreliert [634,635]. In ca. 2 - 5 % aller Fälle von PPRM tritt eine Plazentalösung auf [636,637]. Das Risiko ist bei PPRM um das 7- bis 9-fache erhöht, wenn gleichzeitig eine Infektion oder ein Oligohydramnion vorliegt [637,638].

Die ohnehin schon hohe neonatale Morbidität bei Frühgeburt erhöht sich im Falle einer Chorioamnionitis nochmals [639]. Die Feten liegen in diesem frühen Schwangerschaftsalter häufiger in Beckenend- oder Querlage. Hierdurch steigt das Risiko für einen Nabelschnurvorfall [640].

8.6 Triple I

Konsensbasiertes Statement 8.S40	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
International hat der Terminus Triple I den Begriff Chorioamnionitis abgelöst, um maternales Fieber von Infektion oder Inflammation oder beidem zu differenzieren.	

Ein internationaler Workshop hat gegenüber dem früheren Begriff „Chorioamnionitis“ eine neue Terminologie eingeführt, um maternales Fieber von Infektion oder Inflammation oder beidem zu differenzieren [641]. Dabei wurde auch klargestellt, daß eine Inflammation unabhängig von einer Infektion auftreten kann. Der Begriff Chorioamnionitis wird ersetzt durch „intrauterine Inflammation oder Infektion oder beidem“ (Triple I). Die entsprechende Klassifikation ist in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 21 Klassifikation für maternales Fieber und Triple I

Klassifikation für maternales Fieber und Triple I*	
	Definition
Maternales Fieber	Liegt die gemessene Temperatur ⁺ über 39.0 °C, besteht maternales Fieber. Liegt die gemessene Temperatur ⁺ zwischen 38.0 und 38.9 °C, erfolgt eine Wiederholung nach 30 Min. Liegt die Temperatur erneut über 38.0 °C, besteht maternales Fieber

<p>V.a. Triple I</p>	<p>Maternales Fieber unklarer Herkunft und eines der folgenden Merkmale:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fetale Tachykardie über 160 Schläge/Min. für > 10 Min. 2. Maternale Leukozyten > 15.000 μl ohne Gabe von Kortikosteroiden 3. Purulenter Fluor aus dem Muttermund
<p>Bestätigtes Triple I</p>	<p>V.a. Triple I und objektive Befunde einer Infektion, wie beispielsweise:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Amnionflüssigkeit** mit positiver Gramfärbung, niedrige Glukosekonzentration (< 14 mg/dL), erhöhte Leukozytenzahl (> 30 Zellen/mm³), positive Bakterienkultur <p>oder</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Histopathologischer Befund*** einer Inflammation oder Infektion oder beidem der Plazenta, der Eihäute oder der Nabelschnur (Funisitis)

+ Messung mit einer geeigneten validierten Methode; * Triple I: Inflammation oder Infektion oder beides; **Amnionflüssigkeit gewonnen mittels Amniozentese; ***Histopathologie postpartal an der Plazenta [641].

8.7 Maternale und fetale Risiken bei Triple I

Konsensbasiertes Statement 8.S41

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die maternalen Risiken bei einem Triple I umfassen neben einer Sepsis uterine Dysfunktion mit der Gefahr des Geburtsstillstandes und der postpartalen Atonie. Im Falle einer Sectio caesarea drohen Wundinfektionen, Endomyometritis, Thrombophlebitis und pelvine Abszeßbildung.

Ein Triple I ist häufig mit einer Wehendysfunktion assoziiert, die das Risiko für eine Sectio caesarea, eine uterine Atonie, postpartale Blutungen und die Notwendigkeit von Bluttransfusionen erhöht. Offenbar sind Patientinnen mit hochvirulenten Keimen wie Enterobakterien, Streptokokken der Gruppe A und B sowie Mycoplasma hominis häufiger betroffen als solche mit einer Infektion infolge von Ureaplasma urealyticum, Laktobazillen oder Staphylokokkus epidermidis [642-646]. Die pathophysiologischen Mechanismen, die eine Wehendysfunktion aufgrund eines Triple I verursachen, sind nur unzureichend untersucht und zudem durch weitere Faktoren wie beispielsweise eine Epidural-Anästhesie beeinflusst [647-650].

Patientinnen, die infolge eines Triple I eine Sectio caesarea benötigen, haben ein erhöhtes Risiko für Wundinfektionen, Endomyometritis, septische Thrombophlebitis und pelvine Abszeßbildung [651].

In einer 2015 publizierten Studie entwickelten von 364 Patientinnen mit einer klinischen Chorioamnionitis 5 eine Sepsis. Trotz eines etablierten Frühwarnsystems waren diese Frauen in der Initialphase ihrer Erkrankung nur schwer zu identifizieren [652].

Konsensbasiertes Statement 8.S42

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Fetus kann im Rahmen eines Triple I ein Inflammatory Response Syndrom entwickeln. Postnatal sind die betroffenen Kinder dem hohen Risiko einer Sepsis ausgesetzt.

Ein fetales inflammatory response syndrom (FIRS) ist die fetale Immunantwort auf eine intrauterine Infektion [653]. Ein FIRS ist ein weitaus besserer Prädiktor für die neurologische Entwicklung als eine isolierte Infektion des Fruchtwassers oder der Eihäute [654]. Kinder mit einem FIRS sind in einem besonderen Maße von einer Sepsis,

aber auch von Hirnschäden, einer bronchopulmonalen Dysplasie oder einer nekrotisierenden Enterokolitis bedroht [653,655].

8.8 Klinisches Management bei PPRM < 22 SSW

Konsensbasierte Empfehlung 8.E58	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei einem PPRM vor Erreichen der Lebensfähigkeit sollen die Gefahren der maternalen Sepsis, der fetalen pulmonalen Hypoplasie und fetaler Skelettdeformitäten mit den werdenden Eltern erörtert werden.	

Die Komplikationen sind ähnlich wie bei einem späteren PPRM: Triple I, Endomyometritis, vorzeitige Plazentalösung etc. Bei 1 % der Patientinnen kann eine Sepsis eintreten, in deren Verlauf auch Todesfälle beschrieben wurden [656]. Die Rate einer pulmonalen Hypoplasie wird mit 10 – 20 % beziffert. Sie korreliert im Wesentlichen invers zum Schwangerschaftsalter und zur Menge des residualen Fruchtwassers [657]. Die Odds ratio für eine pulmonale Hypoplasie bei PPRM sinkt um 46 % mit jeder Woche vor Erreichen der Lebensfähigkeit [658]. Diagnostische Methoden zur Prädiktion einer Lungenhypoplasie, wie das Verhältnis aus Thorax- und Abdomenumfang oder andere, sind klinisch von sehr begrenzter Relevanz [659]. Ein prolongiertes Oligohydramnion kann eine Potterfazies und Skelettdeformitäten induzieren. Letztere bilden sich aber mit zunehmendem postnatalem Wachstum und Physiotherapie meist zurück [656,660].

Konsensbasierte Empfehlung 8.E59	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Therapie mit Antibiotika bei Patientinnen mit PPRM vor Erreichen der Lebensfähigkeit kann erwogen werden.	

Da nahezu alle Studien zur antibiotischen Therapie bei Blasensprung nur Patientinnen nach 24+0 SSW rekrutiert haben, liegen keine belastbaren Daten zur Applikation vor Erreichen der Lebensfähigkeit vor. Aber alleine schon die Gefahr für die Patientin, infolge einer ascendierenden Infektion in eine Sepsis zu geraten, läßt eine Antibiose ratsam erscheinen [661]. Eingesetzt werden kann das gleiche Regime, das zum Vorgehen bei PPRM zwischen (22+0)24+0 – 33+6 SSW beschrieben wird.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E60

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Auf die Applikation antenataler Steroide, eine Tokolyse oder eine Neuroprotektion mit Magnesium soll bei PPRM vor Erreichen der Lebensfähigkeit verzichtet werden.

Vor Erreichen der Lebensfähigkeit machen diese Interventionen klinisch keinen Sinn.

Verschiedene Methoden, das Eihautleck zu verschließen, wurden bisher mit unterschiedlichem Erfolg getestet, z.B. Fibrinkleber, Gelatine-Schwamm, Amniopatch [662]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2021 untersuchte den Amniopatch bei spontanem PPRM (sPPROM) versus iatrogenem PPRM (iPPROM). Die Raten an erneuter Akkumulation an Fruchtwasser lagen bei 26% für sPPROM bzw. 53% für iPPROM (P = .09) [663]. Ein RCT aus Ägypten randomisierte 100 Patientinnen mit PPRM zwischen 24 und 34 SSW zu Amniopatch versus Routinemanagement. Der Amniopatch verschloss in 12% (6/50) erfolgreich die Eihaut im Vergleich zu keiner Verbesserung in der Kontrollgruppe (0/50). Es zeigte sich kein Unterschied in der Latenzzeit zwischen beiden Gruppen [664]. Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2016 kam zu dem Schluß, daß weder die Sicherheit noch die Effektivität dieser Verfahren bisher ausreichend geprüft wurde und aus diesem Grunde derzeit keine Empfehlung ausgesprochen werden kann [665].

8.9 Klinisches Management bei PPRM zwischen (22+0) 24+0 – 33+6 SSW

Konsensbasierte Empfehlung 8.E61

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Zwischen 22+0 und 23+6 SSW soll entsprechend der Leitlinie „Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit 024-019“ das weitere Vorgehen mit den Eltern abgestimmt werden.

8.9.1 Exspektatives Vorgehen

Konsensbasierte Empfehlung 8.E62	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Falls keine unmittelbare Gefahr für Mutter und Kind besteht, soll bei einem PPRM zwischen 22+0 und 23+6 SSW, falls eine Maximaltherapie gewünscht wird, oder zwischen 24+0 und 33+6 SSW zunächst ein exspektatives Vorgehen erwogen werden.</p>	

Bei einem PPRM zwischen 24+0 und 33+6 SSW oder zwischen 22+0 und 23+6 SSW, falls eine Maximaltherapie gewünscht wird, sind die Gefahren der aufsteigenden Infektion, der vorzeitigen Plazentalösung oder des drohenden Nabelschnurvorfalles gegen die neonatalen Risiken, die aus der Frühgeburt resultieren können, abzuwägen. Eine ascendierende Infektion mit Chorioamnionitis, eine vorzeitige Plazentalösung, ein pathologisches CTG oder ein hohes Risiko oder das Vorhandensein eines Nabelschnurvorfalles sind Indikationen für eine sofortige Entbindung.

Das Für und Wider eines exspektativen Vorgehens wurde in einer 2017 publizierten Metaanalyse ausführlich erörtert. In 12 inkludierten Studien wurde das Outcome für 3617 Patientinnen mit PPRM bei geplanter früher Entbindung vs. exspektativem Vorgehen zwischen 24 und 37 SSW verglichen. Die Schwangerschaftsdauer war bei geplanter früher Entbindung ca. eine halbe Woche (MD -0.48 Wochen, 95% CI -0.57 - -0.39) und der stationäre Aufenthalt der Mutter knapp 2 Tage kürzer (MD -1.75 Tage, 95% CI -2.45 - -1.05). Die weiteren Ergebnisse sind in Tabelle 21 zusammengefasst [666].

Tabelle 22 Geplante Entbindung vs. exspektatives Vorgehen bei PPRM zwischen 24 und 37 SSW

Geplante Entbindung vs. exspektatives Vorgehen	RR	95% CI
Neonatale Sepsis	0.93	0.66 – 1.30
Neonatale Infektion (positive Blutkultur)	1.24	0.70 – 2.21
RDS	1.26	1.05 – 1.53
Sectio caesarea	1.26	1.11 – 1.44
Perinatale Mortalität	1.76	0.89 – 3.50

Intrauteriner Fruchttod	0.45	0.13 – 1.57
Neonatale Mortalität	2.55	1.17 – 5.56
Notwendigkeit zur Beatmung	1.27	1.02 – 1.58
Verlegung auf neonatale Intensivstation	1.16	1.08 – 1.24
Chorioamnionitis	0.50	0.26 – 0.95
Endomyometritis	1.61	1.00 – 2.59
Weheninduktion	2.18	2.01 – 2.36

[666]

Die Autoren schlußfolgern, daß im Falle eines PPROM vor 37 SSW ein exspektatives Vorgehen nach Ausschluß entsprechender Kontraindikationen das Outcome bei Mutter und Kind verbessert. Auch eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 kommt für Patientinnen zwischen 28 und 34 SSW zu ähnlichen Ergebnissen [667].

Für Patientinnen vor 34 SSW ist ein exspektatives Vorgehen derzeit international Standard [668]. Das Vorgehen zu Patientinnen mit PPROM zwischen 34 und 37 SSW wird separat erörtert.

8.9.2 Applikation antenataler Steroide

Konsensbasierte Empfehlung 8.E63	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit PPROM zwischen 22 und 23+6 SSW, falls eine Maximaltherapie gewünscht wird, oder zwischen 24+0 und 33+6 SSW soll die Applikation antenataler Steroide mit 2 x 12 mg Betamethason i.m. im Abstand von 24 Std. erfolgen (alternativ Dexamethason, 4 x 6 mg i.m. alle 12 Std.).	

Da über die Hälfte aller Patientinnen mit PPROM innerhalb von einer Woche entbunden werden, ist die Applikation antenataler Steroide indiziert. Weitere Details siehe Kapitel Applikation antenataler Steroide.

8.9.3 Antibiotikagabe

Konsensbasierte Empfehlung 8.E64	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit PPROM zwischen 22 und 23+6 SSW, falls eine Maximaltherapie gewünscht wird, oder zwischen 24+0 und 33+6 SSW soll eine Antibiotikatherapie erfolgen.	

Wie eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013, die 22 plazebo-kontrollierte randomisierte Studien mit 6872 Patientinnen einschloss, zeigte, wird durch eine Therapie mit Antibiotika die maternale und neonatale Morbidität bei PPROM signifikant gesenkt [633].

Tabelle 23 Effekt einer Therapie mit Antibiotika auf die maternale und neonatale Morbidität bei PPROM zwischen 24 und 37 SSW

	RR	95% CI
Chorioamnionitis	0.66	0.46 – 0.96
Geburt innerhalb von 48 Std.	0.71	0.58 – 0.87
Geburt innerhalb von 7 Tagen	0.79	0.71 – 0.89
Neonatale Infektion	0.67	0.52 – 0.85
Surfactant Applikation	0.83	0.72 – 0.96
Neonatale Sauerstofftherapie	0.88	0.81 – 0.96
Auffälliger zerebraler Ultraschall bei Entlassung	0.81	0.68 – 0.98

[633]

Konsensbasierte Empfehlung 8.E65

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Datenlage erlaubt keine Empfehlung eines bestimmten Therapieregimes. Eine Möglichkeit ist die i.v. Applikation von Ampicillin für 2 Tage gefolgt von 5 Tagen Amoxicillin oral sowie eine orale Gabe von Azithromycin* zu Beginn. Die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure soll vermieden werden.

* Es gibt keine klare Empfehlung zur Azithromyzydosisierung und -dauer. Eine häufig verwendete Dosierung ist die Einzelgabe von 1 g am ersten Tag. In der Fachinformation für Azithromycin ist jedoch die empfohlene Gesamtdosis mit 1.5 g in einem 3-Tage-Therapieschema (3 x 500mg) oder 5-Tage-Therapieschema angegeben, um genügend Effektivität zu erzielen. Leider liegen bisher keine prospektiv randomisierten Untersuchungen zur Azithromyzydosisierung- bzw. -dauer vor. Eine retrospektive Analyse von 4 verschiedenen Antibiotikaregimen (Azithromycin 1 g Einzeldosis, Azithromycin über 5d, Azithromycin über 7d und Erythromycin über 7d) zusätzlich zum üblichen Ampicillin 2d i.v., gefolgt von 5d Amoxicillin oral zeigte keinen Unterschied bezüglich Latenzzeit und Rate an Chorioamnionitis. Jedoch hatten die Frühgeborenen in der 5d Azithromycin-Gruppe eine höhere Rate an RDS (44%) vs. Azithromycin Einzelgabe (29%) vs. Erythromycin-Gruppe (29%) [669].

Die Datenlage erlaubt keine Empfehlung eines bestimmten Therapieregimes. Allerdings sollte die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure vermieden werden, da hierunter eine erhöhte Rate an nekrotisierender Enterokolitis beschrieben wurde (RR 4.72, 95% CI 1.57 – 14.23) [633].

Das optimale Antibiotikaregime ist bisher nicht bekannt [668,670]. Ein bevorzugtes Regime für Schwangere, bei denen die Schwangerschaft für mind. 7 Tage prolongiert werden soll, besteht aus einem Penicillin, z.B. Ampicillin (2 g i.v. alle 6-8 h über 48 h), gefolgt von Amoxicillin (3 x 500 mg oder 2 x 875 mg p.o. über 5 Tage). Zusätzlich sollte zu Beginn der Therapie auch ein Makrolid, z.B. Azithromycin, verabreicht werden (siehe oben). Ampicillin ist besonders zur Behandlung von B-Streptokokken geeignet, es deckt aber auch zahlreiche aerobe gram-negative und auch einige anaerobe Keime ab. Auch Penicillin G (5 Mio I.E. i.v. als Initialdosis, gefolgt von 2,5 Mio I.E. i.v. alle 4 h) ist ein etabliertes Therapieschema, welches sich vor allem gegen Streptokokken, aber weniger gegen gram-negative Erreger richtet. Makrolide (Erythromycin, Azithromycin) wirken gut gegen Chlamydien, die eine Hauptursache für neonatale Konjunktividen und Pneumonien sind, und gegen genitale Mycoplasmen, die eine wichtige Ursache von Chorioamnionitiden bei vorzeitigem Blasensprung darstellen. Ausweislich der Internetseite www.embryotox.de liegen ausreichende Daten zur Gabe von Azithromycin in der Schwangerschaft vor, um dieses Präparat indikationsgerecht einzusetzen [235]. Eine in 2021 publizierte Metaanalyse verglich den Effekt von Erythromycin versus Azithromycin auf die Latenzperiode und das Auftreten einer klinischen Chorioamnionitis. Fünf Studien mit 1289 Frauen wurden eingeschlossen. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Latenzperiode. Die Chorioamnionitisrate war

allerdings in der Azithromycin-Gruppe geringer als bei den Frauen, die Erythromycin erhielten (pooled OR 0.53, 95% CI 0.39 - 0.71, I² 0%) [671]. Kacerovsky et al. untersuchten, ob Antibiotika wie Clarithromycin die intraamniotische Inflammationsantwort senken. Dafür führten sie eine Interleukin-6-(IL-6) Messung im per Amniozentese gewonnen Fruchtwasser bei Patientinnen mit PPROM zwischen der 24+0 und 33+6 SSW durch. Wenn eine intraamniotische Infektion vorlag (IL-6 \geq 745 pg/ml), erhielt die Patientin Clarithromycin 500mg i.v. über 7d. Mit diesem Schema konnten sie die IL-6-Werte und die Ureaplasma spp Konzentration im Fruchtwasser senken [672].

Eine andere Arbeitsgruppe verglich zwei Antibiotikaregime miteinander: Ampicillin + Roxithromycin (n=42) vs. Cefuroxim+ Roxithromycin (n=42). Es zeigte sich in der Cefuroxim-Gruppe eine verlängerte Latenzzeit von (4.63d vs. 2.3d), aber kein Unterschied im neonatalen Outcome [673].

Das oben genannte Schema (Ampicillin i.v. gefolgt von Amoxicillin oral) ist dem des NICHD MFM-U Networks ähnlich und von diesem abgeleitet. Es führte nachgewiesenermaßen zu einer Senkung der perinatalen Morbidität nach frühem vorzeitigem Blasensprung: Ampicillin 2 g i.v. alle 6 h und Erythromycin 250 mg i.v. alle 6 h für 48 h gefolgt von Amoxicillin 250 mg p.o. alle 8 h und Erythromycin 333 mg p.o. alle 8 h über 5 Tage [629].

Bei einer Allergie gegen Penicilline kann auf Cephalosporine (z.B. Cefuroxim 3 x 1.5 g i.v. über 48 h, gefolgt von Cefuroxim 3 x 500 mg p.o. über 5 Tage, zusätzlich 1 g Azithromycin p.o.) oder auch auf eine Kombination aus Clindamycin und Gentamycin ausgewichen werden.

8.9.4 Tokolyse

Konsensbasiertes Statement 8.S43	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Einsatz einer Tokolyse ist nicht mit einer signifikanten Verbesserung der perinatalen Morbidität und Mortalität bei PPROM assoziiert.	

Das primäre Ziel einer tokolytischen Therapie bei frühem vorzeitigem Blasensprung ist die Möglichkeit der Applikation antenataler Steroide. Grundsätzlich sollten Tokolytika möglichst nicht länger als 48 h angewendet werden. Besonders bei fortgeschrittenen Befunden (z.B. Muttermundseröffnung um $>$ 4 cm oder bei klinischem V.a. Triple I) sollten sie nicht mehr zum Einsatz kommen, weil eine Schwangerschaftsverlängerung in diesen Fällen nicht sinnvoll und das Risiko für ein Triple I hoch ist.

Ein Cochrane-Review 2014 [674] schloss 8 Studien mit 408 Schwangeren und frühem vorzeitigem Blasensprung (23 - 36 SSW) ein. Im Vergleich zu Placebo ergab sich bei einer tokolytischen Therapie eine Verlängerung der Latenzzeit um im Median 73 Std. und eine signifikante Verminderung der Rate an Geburten innerhalb von 48 Std. (RR 0.55; 95% CI 0.32 - 0.95). Allerdings war die Tokolyse vor der 34 SSW mit einer signifikant erhöhten Rate an Chorioamnionitis assoziiert (RR 1.79; 95% CI 1.02 - 3.14) und hatte keinen Einfluß auf die perinatale Morbidität oder Mortalität. Jedoch ist die Aussagekraft der Metaanalyse durch den Einschluss relativ kleiner Studien und durch die Tatsache, dass nicht in allen Studien Kortikosteroide zur Lungenreifeinduktion angewendet wurden, erheblich eingeschränkt.

8.9.5 Neuroprotektion

Siehe Kapitel 6.8.

8.9.6 Maternale und fetale Überwachung

Konsensbasierte Empfehlung 8.E66	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Patientinnen mit PPRM sollen mit Hinblick auf ein Triple I überwacht werden. Klinische Anzeichen sind maternales Fieber plus einer der folgenden Befunde: fetale Tachykardie (> 160 Schläge/Min.) oder maternale Leukozyten > 15000/µl oder purulenter Fluor aus dem Muttermund.	

Schwangere mit frühem vorzeitigem Blasensprung sollten routinemäßig auf Infektionszeichen hin untersucht werden. Hierzu gehören die oben genannten klinischen Parameter, aber auch Symptome wie ein schmerzhafter Uterus oder uterine Kontraktionen, sowie Vitalparameter, z.B. mütterlicher Blutdruck und Herzfrequenz [641]. Darüber hinaus sollen zumindest tägliche Kontrollen des Blutbildes und des CRPs erfolgen, bei Bedarf auch öfter. Allerdings ist der Nutzen täglicher Laborkontrollen umstritten [675].

Auch jüngste Untersuchungen haben gezeigt, daß der prädiktive Wert dieser klinischen Parameter sehr begrenzt ist. Kunze et al. beschrieben für eine Kombination aus maternalem Fieber, CRP und Leukozyten zur Prädiktion eines FIRS eine AUC von lediglich 0.66 [676]. Musilova et al. berichteten für einen CRP-Wert von 17.5 mg/L im maternalen Serum zur Prädiktion einer intraamnialen Infektion oder Inflammation eine

Sensitivität von 47 %, eine Spezifität von 96 %, einen positiven Vorhersagewert von 42% und einen negativen Vorhersagewert von 96 % [677].

Das tägliche CTG-Monitoring bei Patientinnen mit PPRM ist übliche klinische Praxis. Allerdings steht derzeit keine fetale Überwachungsmethode zur Verfügung, die zuverlässig eine intrauterine Inflammation oder Infektion anzeigt. Weder das CTG noch die Erweiterung zu einem biophysikalischen Profil (CTG plus fetale Atem- und sonstige Bewegungen, fetaler Tonus sowie Fruchtwassermenge) sind geeignete Prädiktoren für eine intrauterine Infektion (CTG: Sensitivität 39 %; biophysikalisches Profil: 25 %) [678]. Ebenso wenig sind regelmäßige Überwachungen der Fruchtwassermenge sinnvoll. Die Verminderung der Fruchtwassermenge steigert zwar das Risiko für eine Kompression der Nabelschnur und verkürzt nachweislich den Abstand bis zum Einsetzen der Geburtswehen, die prädiktiven Werte für ein negatives Outcome sind jedoch niedrig [679]. Die Dopplersonographie hat bei vorzeitigem Blasensprung keine nachgewiesenen Vorteile [680-682].

Konsensbasiertes Statement 8.S44

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Einsatz einer Amniozentese zur Diagnose eines Triple I ist nur in Ausnahmefällen sinnvoll, z.B. bei unklarem maternalem Infektionsherd.

Die Durchführung einer Amniozentese zum Infektionsausschluss ist nach wie vor umstritten [683-685]. Zum einen ist sie bei klinisch asymptomatischen Frauen nicht sinnvoll, zum anderen sollte bei symptomatischen Schwangeren wenn möglich alleine aufgrund des klinischen Bildes die Schwangerschaft beendet werden. Für eine Amniozentese verbleibt also lediglich der kleine Teil der unsicheren Fälle, bei denen wiederum in etwa 50 % der Fälle kein Fruchtwasser gewonnen werden kann und dann letztlich wieder klinisch entschieden werden muss.

Auch ist nach wie vor unklar, welche biochemischen Parameter, die im Fruchtwasser analysiert werden, die beste Prädiktion für ein Triple I haben. In den wenigen Kliniken, die eine Amniozentese zur Diagnose eines Triple I einsetzen, werden Glukose, LDH und Leukozyten gemessen, eine Gramfärbung durchgeführt und Bakterienkulturen angelegt. Bakterienkulturen sind allerdings für eine rasche Diagnosestellung ungeeignet. Auch ist die Interpretation der übrigen Parameter im Hinblick auf ein Triple I bisweilen schwierig [641]. Inzwischen wurden sogar Schnelltests (Bedside-Tests) zur Bestimmung des IL-6 aus dem durch Amniozentese gewonnenen Fruchtwasser entwickelt [686]. Die klinische Relevanz muß allerdings erst in großen Studien geprüft werden.

Konsensbasiertes Statement 8.S45

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Prädiktion eines Triple I mittels im Vaginalsekret gemessener biochemischer Parameter ist nach heutigem Kenntnisstand nicht sinnvoll.

Kunze et al. untersuchten die Wertigkeit von IL-6 und TNF- α zur Prädiktion eines FIRS bei Patientinnen mit PPRM. Die beiden Parameter wurden im Vaginalsekret von 99 Patientinnen gemessen. Das FIRS war definiert als eine IL-6 Konzentration im Nabelschnurplasma von > 100 pg/mL und/oder einer Funisitis in der histopathologischen Untersuchung. Eine Kombination aus klinischen Parametern und IL-6 bzw. TNF- α erreichte eine AUC von 0.92 bzw. 0.94 für das FIRS [676].

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Arbeitsgruppe um Jacobsson, die bei Patientinnen mit PPRM die IL-6 Konzentration im Vaginalsekret mit der in der Amnionflüssigkeit gewonnen durch Amniozentese verglich [687]. Allerdings reichen diese ersten Studien noch nicht aus, um einen routinemäßigen, klinischen Einsatz zu rechtfertigen.

Weitere Publikationen widmen sich neuartigen Biomarkern (u.a. Lipocalin-2, S 100 A8/A9) mittels Protein- Antikörper Microarray-Analysen und zeigen vielversprechende Ansätze für eine bessere Prädiktion [688].

8.9.7 Amnioninfusion**Konsensbasiertes Statement 8.S46**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Stellenwert einer Amnioninfusion bei PPRM kann nach aktueller Datenlage nicht ausreichend beurteilt werden.

Ein Cochrane-Review aus 2014 [689] fand eine statistisch signifikante Reduktion der Raten an neonatalen Todesfällen, Sepsis oder Infektion und Lungenhypoplasie durch Amnioninfusion. Allerdings stammten diese Daten aus jeweils nur ein oder zwei sehr kleinen Studien. Eine weitere Cochrane-Analyse von 2016 untersuchte den Effekt der Amnioninfusion auf eine klinische oder subklinische Chorioamnionitis. Es konnte jedoch nur eine kleine Studie mit 34 Patientinnen eingeschlossen werden, die die transzervikale Amnioninfusion versus keine Amnioninfusion verglich und keine entscheidenden Unterschiede fand [690]. Insofern sind bis zu einer grundsätzlichen

Empfehlung der Amnioninfusion weitere randomisiert kontrollierte Studien notwendig [691].

8.9.8 Antibiotikaprophylaxe bei B-Streptokokken

Siehe Empfehlungen zur GBS Prophylaxe

8.9.9 Entbindung

Konsensbasierte Empfehlung 8.E67	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit PPRM zwischen 22 und 23+6 SSW, falls eine Maximaltherapie gewünscht wird, oder zwischen 24+0 und 33+6 SSW kann ab 34+0 SSW eine Entbindung erwogen werden. Indikationen für eine sofortige Entbindung unabhängig vom Schwangerschaftsalter sind ein Triple I (V.a. oder bestätigt), vorzeitige Plazentalösung, pathologisches CTG oder ein hohes Risiko für oder das Vorhandensein eines Nabelschnurvorfalles.	

Indikationen für die sofortige Beendigung der Schwangerschaft sind ein Triple I (V.a. oder bestätigt), eine vorzeitige Plazentalösung, ein pathologisches CTG oder ein hohes Risiko für bzw. das Vorhandensein eines Nabelschnurvorfalles. In all diesen Fällen ist eine Fortsetzung der Schwangerschaft mit einer Verschlechterung des fetalen Outcomes assoziiert und ist daher unter keinen Umständen zu empfehlen.

Wenn die oben genannten Risikofaktoren nicht vorliegen, ist ein abwartendes Management bis 34+0 SSW international Standard [668]. Wie die Cochrane Metaanalyse von Bond et al. allerdings zeigt, ist das perinatale und maternale Outcome bei einem exspektativen Management vs. geplanter früher Entbindung nicht wesentlich vom Zeitpunkt des PPRM abhängig [666] (Tabelle 24). Im Gegensatz zu einem PPRM \geq 34+0 SSW war bei einem PPRM $<$ 34 SSW die Prävalenz der Endometritis bei geplanter früher Entbindung im Vergleich mit einem exspektativen Vorgehen erhöht, die des RDS nicht erhöht und die der Chorioamnionitis nicht vermindert. Keine Unterschiede zeigten sich bei der neonatalen Infektion. Deshalb ist ein exspektatives Vorgehen bei einer Patientin, deren PPRM vor 34 SSW eintrat, auch über 34+0 SSW hinaus vertretbar.

Tabelle 24 Neonatale und maternale Morbidität bei geplanter Entbindung vs. exspektatives Vorgehen im Falle eines PPROM vor bzw. nach 34+0 SSW

	PPROM < 34+0 SSW		PPROM ≥ 34+0 SSW	
	Entbindung vs. exspektativ		Entbindung vs. exspektativ	
	RR	95% CI	RR	95% CI
Neonatale Infektion	1.61	0.74 – 3.50	0.71	0.47 – 1.07
Neonatale Infektion mit positiver Kultur bestätigt	1.67	0.52 – 5.35	1.07	0.52 – 2.20
RDS	1.09	0.84 – 1.43	1.45	1.10 – 1.90
Sectio caesarea	1.46	1.08 – 1.96	1.22	1.05 – 1.42
Chorioamnionitis	0.77	0.45 – 1.30	0.26	0.12 – 0.57
Endometritis	2.23	1.29 – 3.84	0.37	0.10 – 1.40

[666]

Konsensbasierte Empfehlung 8.E68

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patientinnen mit einem Triple I (V.a. oder bestätigt) sollen eine Antibiotika-Therapie erhalten und unmittelbar entbunden werden.

Es gibt derzeit keinen Hinweis, daß bei Kindern von Patientinnen mit Triple I, die eine Antibiose erhalten, eine Korrelation zwischen der Dauer der Wehentätigkeit und dem neonatalen Outcome besteht [647,692]. Deshalb sollte bei diesen Patientinnen zunächst ein vaginaler Entbindungsversuch unternommen werden. Die Sectio caesarea sollte den üblichen Standard-Indikationen vorbehalten bleiben, da durch diese Intervention die Rate an Wundheilungsstörungen, Endometritis und Thrombophlebitis erhöht wird.

8.10 Klinisches Management bei PPROM zwischen 34+0 – 36+6 SSW

Die Prävalenz der späten Frühgeburt (34+0 – 36+6 SSW) liegt bei ca. 6 %. Etwa zwei Drittel aller frühgeborenen Kinder fallen in diese Kategorie. Auch wenn die perinatale Morbidität und Mortalität in diesem Gestationsalter deutlich geringer ist als bei Frühgeborenen vor 34+0 SSW oder bei extrem unreif geborenen Kindern, so liegt sie doch beträchtlich über der reifgeborener Kinder [693]. Alleine die respiratorische Morbidität spät frühgeborener Kinder beträgt ca. 10 % und ist damit über 30 mal höher als bei einer Termingeburt [694]. Auch ist der Nahrungsaufbau bei spät frühgeborenen Kindern kompliziert. Das Stillen ist zum Teil erheblich erschwert, die Kinder bedürfen in der Regel einer pädiatrischen Überwachung, die oftmals mit Konzepten der Bindungsförderung kollidiert, da nur in Ausnahmefällen eine räumliche Trennung von Mutter und Kind vermieden werden kann. Daher wäre es schon alleine aus praktischen Erwägungen wünschenswert, die Gruppe dieser Frühgeborenen so gering wie möglich zu halten.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E69

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Falle eines frühen vorzeitigen Blasensprunges zwischen 34+0 und 36+6 SSW sollte, falls keine Kontraindikationen bestehen, alternativ zur zeitnahen Entbindung ein exspektatives Vorgehen angeboten werden mit dem Ziel, die Schwangerschaft bis 37+0 SSW zu prolongieren.

Im Rahmen des PPROMT-Trial wurden in den Jahren 2004 bis 2013 1839 Frauen zwischen 34+0 und 36+6 SSW rekrutiert, die einen vorzeitigen Blasensprung hatten (PPROM) [695]. Verglichen wurde eine unmittelbare Geburtseinleitung mit einem abwartenden (exspektativen) Vorgehen. In der exspektativen Gruppe erfolgte eine Geburtseinleitung nur bei medizinischer Indikation. Primäres Studienziel war die neonatale Sepsis, sekundäre Studienziele waren neonatale Morbidität und Mortalität sowie maternale Ergebnisparameter wie u.a. uterine Blutung, Fieber und Entbindungsmodus.

In der Studiengruppe konnte die Schwangerschaftsdauer signifikant verlängert werden. So kamen nach exspektativem Vorgehen 21 % der Kinder nach 37 SSW zur Welt, in der Kontrollgruppe lediglich 3 %. Die Prävalenz der neonatalen Sepsis war in beiden Gruppen gleich, allerdings trat ein „Respiratory distress syndrom“ (RDS) nach abwartendem Vorgehen signifikant seltener auf. Aufgrund des höheren Schwangerschaftsalters bei Geburt in der Gruppe mit abwartendem Vorgehen war auch

das Geburtsgewicht der Kinder signifikant erhöht und damit die Aufenthaltsdauer auf der neonatalen Intensivstation bzw. im Krankenhaus kürzer. Hingegen trat bei den Müttern dieser Kinder erwartungsgemäß häufiger eine uterine Blutung vor oder während der Geburt sowie Fieber unter der Geburt auf. Die Sectiorate war im Vergleich zur Geburtseinleitung signifikant niedriger [695].

Die Ergebnisse des PPROMT-Trial werden durch den PPROMEXIL- und PPROMEXIL-2-Trial gestützt. Hier wurden über 700 Patientinnen mit einem Blasensprung zwischen 34 und 37 SSW rekrutiert [696,697]. 24 Stunden nach Blasensprung erhielten die Frauen entweder eine Geburtseinleitung oder wurden einem abwartenden Management zugeführt. Bei abwartendem Vorgehen lag die Rate an neonataler Sepsis bei 4.1%, bei aktivem Vorgehen (Geburtseinleitung) bei 2.6% (RR 0.64; 95% CI 0.25 – 1.63), die an RDS bei 6.3% gegenüber 7.8% (RR 1.25; 95% CI 0.67 – 2.31). Die Prävalenz der Sectio caesarea betrug 14% bzw. 13% (RR 0.98, 95% CI 0.64 – 1.50). Eine Metaanalyse, die sieben Studien einschloss, konnte keine Unterschiede in der Prävalenz einer neonatalen Sepsis und der Notwendigkeit einer Sectio caesarea zwischen den Gruppen unmittelbare Geburtseinleitung und abwartendes Vorgehen finden [696]. Eine ökonomische Analyse ergab außerdem, dass die Kosten für Mutter und Kind in der Gruppe mit Geburtseinleitung höher lagen als bei abwartendem Vorgehen (8.094 Euro vs. 7.340 Euro; Differenz 754 Euro, 95% CI –335 - 1.802 Euro) [698].

Mittlerweile liegt eine weitere Metaanalyse zu dieser Thematik vor. Dabei wurden fünf zusätzliche Arbeiten eingeschlossen, so daß sich die aktuelle Auswertung nun auf 12 Studien bezieht. Weiterhin kann bei exspektativem Vorgehen keine erhöhte Prävalenz der neonatalen Sepsis beobachtet werden. Nach unmittelbarer Geburtseinleitung war die Rate des RDS, der neonatalen Mortalität, der Notwendigkeit zur Beatmung, der Endomyometritis und der Sectio caesarea signifikant erhöht, während die Inzidenz der Chorioamnionitis erniedrigt war [666]. Auch eine Patient Level Metaanalyse kommt zu ähnlichen Ergebnissen [699].

Im PPROMEXIL I und II Trial wurden die Patientinnen, die dem exspektativen Arm zugeordnet waren, bei 37+0 SSW eingeleitet [696,697]. Im PPROMT Trial wurde auch nach 37+0 SSW weiter zugewartet [695]. Beide Strategien haben ihre Berechtigung. Im ersten Falle gilt die Geburtseinleitung der Risikoreduktion einer ascendierenden Infektion bei fast reifem Kind. Andererseits ist aber auch der Einwand berechtigt, wieso mit 37+0 SSW plötzlich eine Geburtseinleitung erfolgen soll, nachdem vorher möglicherweise über 3 Wochen hinweg bei PPROM in 34+0 SSW für Mutter und Kind eine stabile Situation bestand. Diese Fragen müssen in weiteren Studien geklärt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E70

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die klinische Überwachung und Antibiotikatherapie bei PPRM mit 34+0 – 36+6 SSW soll so erfolgen wie für (22+0)24+0 – 33+6 SSW. Auf die Applikation antenataler Steroide, eine Tokolyse oder eine Neuroprotektion mit Magnesium soll verzichtet werden.

Die medizinische Betreuung von Patientinnen, die einem abwartenden Management bei PPRM nach 34+0 SSW zugeführt wurden, ist in den genannten Studien nur sehr oberflächlich beschrieben. Es wurde lediglich auf die entsprechenden lokalen Protokolle verwiesen. Es erfolgte zwar eine prophylaktische Gabe von Antibiotika, jedoch gab es keine Angaben zur Stoffgruppe, Dosierung und Dauer der Therapie. Gleiches galt für die Kontrolle von Entzündungsparametern, CTG oder Sonographie sowie für die Frage der stationären oder ambulanten Betreuung [695-697].

Es gibt jedoch keinen Grund von den allgemeinen Empfehlungen zur Überwachung und antibiotischen Therapie bei PPRM abzuweichen. Lediglich auf die Applikation antenataler Steroide, eine Tokolyse oder eine Neuroprotektion mit Magnesium soll verzichtet werden.

In einer Subgruppenanalyse des PPROMEXIL- und PPROMEXIL-2-Trial wurde bei Kolonisation mit B-Streptokokken eine signifikant erhöhte Prävalenz einer „early onset sepsis“ bei den betroffenen Neonaten beobachtet (15.2 vs. 1.8%; P=0.04) [700]. Dies galt nicht für den PPROMT-Trial [699]. In beiden PPROMEXIL Studien erhielten lediglich 40 % der Patientinnen eine Antibiotikagabe [699], so daß in Übereinstimmung mit anderen internationalen Leitlinien auch im Falle einer B-Streptokokken Kolonisation ein exspektatives Vorgehen vertretbar ist [701,702]. Voraussetzung ist natürlich die unmittelbare Antibiotika-Prophylaxe nach Blasensprung.

9 Psychosomatische Begleitung und unterstützende Therapieangebote

Konsensbasierte Empfehlung 9.E71

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Schwangere, die wegen vorzeitiger Wehentätigkeit stationär behandelt werden wie auch Frauen nach einer Frühgeburt, sollten ein Angebot für eine psychosomatische Begleitung und unterstützende Therapieangebote erhalten.

In den Strukturvorgaben des Gemeinsamen Bundesausschuss für Perinatalzentren ist für Deutschland festgelegt, dass eine professionelle psychosoziale Betreuung der Eltern in den Bereichen Geburtshilfe und Neonatologie im Leistungsumfang von 1.5 Vollzeit-Arbeitskräften pro 100 Aufnahmen von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm pro Jahr vorgehalten werden muss [703]. Dies war 2011 jedoch nach einer Erhebung von Kissgen et al. nur in 67 % aller Perinatalzentren umgesetzt, aber von 96% der Ärzte und Hebammen gewünscht [704].

Psychosozialer Stress während der Schwangerschaft ist ein nachgewiesener Risikofaktor in der Ätiologie der Frühgeburt. Eine Reihe von psychosozialen Faktoren wie einzelne besonders stressvolle Lebensereignisse, aber auch permanent andauernde Stressbelastung während der Schwangerschaft sind ebenso mit einer drohenden Frühgeburt assoziiert wie schwangerschaftsbezogene Ängste [705]. Eine deutsche Studie mit 589 Schwangeren erfasste biopsychosoziale Risikofaktoren in der ersten Schwangerschaftshälfte und konnte für eine nachfolgende Frühgeburt einen signifikanten Einfluss von fehlender sozialer Unterstützung, Partnerschaftsproblemen, schwangerschaftsbezogenen Ängsten wie auch allgemeiner Ängstlichkeit nachweisen [706]. Die mütterliche Angst während der Schwangerschaft wird maßgeblich durch einen vorherigen Schwangerschaftsverlust wie frühe oder späte Fehlgeburt, Totgeburt, aber auch durch einen Schwangerschaftsabbruch erhöht, während eine vorherige Lebendgeburt die maternale Angst signifikant senkt. Für eine vorherige Frühgeburt konnte kein Effekt auf die maternale Schwangerschaftsangst gesichert werden [707].

Eine Metaanalyse aus 31 Studien fand bei gesteigerter maternaler Ängstlichkeit in der Schwangerschaft eine Risikoerhöhung um 70% für eine Frühgeburt (RR 1.70 (95% CI 1.33 - 2.18)) [708].

Es gibt eine Vielzahl von Beobachtungsstudien, die besonders stressvolle Lebensereignisse wie Tod eines nahen Angehörigen, Unfälle, aber auch Terroranschläge oder Wetterkatastrophen hinsichtlich ihres Einflusses auf ein

Frühgeburtsgeschehen untersuchten, dabei aber zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass weniger das stressvolle Ereignis selbst als dessen persönliches Stresserleben einen Einfluss hat. Ereignisse in der frühen Schwangerschaft stellen einen stärkeren Stressor dar als im späteren Schwangerschaftsverlauf [709].

Der Zusammenhang von Frühgeburt und psychosozialen Stress wird über biologische Mediatoren vermittelt, die in neuroendokrine, neuroinflammatorische und immunologische Regelkreise eingebunden sind. Zusätzlich sind die pathophysiologischen Effekte einer risikoreichen Lebensweise wie Rauchen, Drogenabusus und Mangel- wie Fehlernährung zu berücksichtigen. In Abbildung 15 sind die dem zugrunde liegenden biologischen Prozesse schematisch dargestellt, auch wenn diese noch nicht vollständig verstanden sind [705].

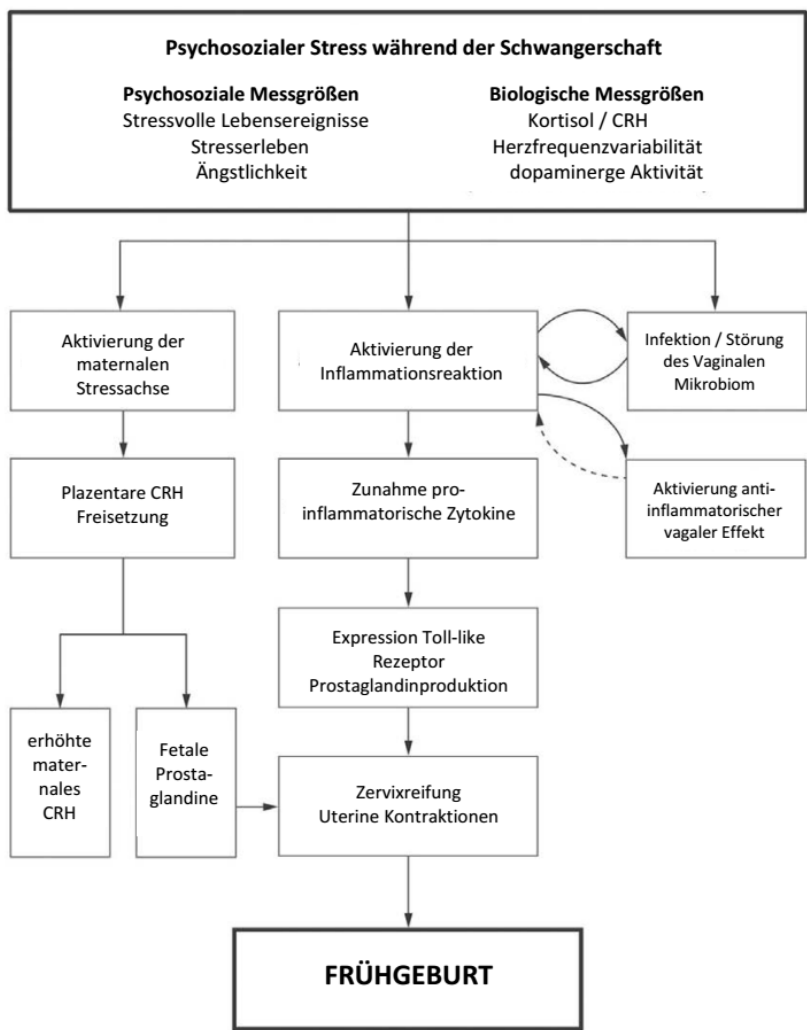


Abbildung 15 Schema zentraler pathophysiologischer Regulationsmechanismen, die psychosozialen Stress mit Frühgeburt verbinden (modifiziert nach Shapiro et al., 2013) [705]

Unabhängig von der Frage, ob eine Frühgeburt auch eine psychosoziale Ursachendimension hat, sieht sich eine Familie bei stationär behandelter drohender Frühgeburt erheblichen psychosozialen Belastungen ausgesetzt [710,711].

Neben der Sorge vor den z. T. schwer abschätzbaren gesundheitlichen Folgen einer Frühgeburt, werden auch die therapeutischen Maßnahmen mit Immobilisierung, Wehenhemmung und Kortisongabe stressvoll erlebt. Bei Zusatzbelastungen (früheres Verlusterlebnis, psychische Vorerkrankungen, Partnerschaftsprobleme etc.) finden sich dann gehäuft Ängste und Depressionen [712-714]. Gerade auch bei großen

Familien stellt die Hospitalisierung der Mutter das familiäre System unter großen organisatorischen Druck.

Zur Erfassung von psychischen, aber auch sozialen Belastungsfaktoren bieten sich verschiedene psychometrische Testverfahren an, z. B. HADS, Babyotse Plus Screeningbogen etc. [715].

Folgende Möglichkeiten für eine psychologische-psychotherapeutische Unterstützung von Schwangeren bei drohender Frühgeburt bestehen:

Präventiv:

- Entspannungsverfahren zur Stressreduktion
- Bei Vorbelastung durch Abort/Fehlgeburt/Frühgeburt: Psychotherapie (z.B. verhaltenstherapeutische Kurzzeittherapie mit 12 Stunden)

Akut bei drohender Frühgeburt:

- Krisenintervention
- Gespräche in Konsilrunde mit allen/anderen involvierten Fachbereichen

Bei Stabilisierung der Frühgeburtsbestrebung und längerem stationären Aufenthalt:

- Ressourcenorientierte supportive Gespräche zur:
 - Verbesserung der kognitive Bewältigungsstrategien
 - Emotionalen Entlastung (v.a. Angstbewältigung)
 - Gespräche in Konsilrunde mit anderen involvierten Fachbereichen

Schon 1997 konnte Brisch et al. in einer randomisiert kontrolliert prospektiven Interventionsstudie bei Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit nachweisen, dass mit einer modifizierten Form der progressiven Muskelentspannung ein deutlicher Rückgang von Angst und Belastung und auch eine relative Schwangerschaftsverlängerung erreicht werden konnte [716]. Ein PMR-Training während der Schwangerschaft kann auch die positive Empfindung des Geburtserlebnisses verstärken [717].

Lässt sich eine Frühgeburt nicht verhindern, stellt das die Eltern vor enorme emotionale Belastungen und kann mit hohen sozialen wie finanziellen Kosten verbunden sein. In dieser Situation nehmen der psychosoziale Stress und depressive Symptome bei den Müttern erheblich zu [718]. Stärkere posttraumatische Belastungssymptome treten in bis zu 20 % der Frauen nach früher Frühgeburt, aber auch bei 7 % der Frauen nach Frühgeburtsbestrebungen mit späterer Geburt am Termin auf (Kontrollen nur in 1.1 %) [719]. Prädiktoren für das Auftreten von posttraumatischen Stress-Symptomen waren Geburtsstress, geringe

soziale Unterstützung, eine psychiatrische Erkrankung der Mutter und die Geburt eines sehr unreifen Frühgeborenen [720].

Den betroffenen Paaren sollte eine akute psychologische Krisenintervention und nachfolgende supportive Gesprächsangebote sowie ggf. eine Psychotherapie angeboten werden. Dadurch wird auch der Aufbau der Eltern-Kind-Bindung unterstützt.

Die Begleitung durch Selbsthilfegruppen wie den Bundesverband „Das Frühgeborene Kind“ [721] kann den Betroffenen helfen, so dass auf diese Möglichkeiten hingewiesen werden sollte.

Den betroffenen Familien sollten die Angebote im Rahmen der Frühen Hilfen aktiv angeboten werden, die lokale und regionale Unterstützungssysteme mit koordinierten Hilfsangeboten für Eltern und Kinder bilden und das Ziel haben, Entwicklungsmöglichkeiten von Kindern und Eltern in Familie und Gesellschaft frühzeitig und nachhaltig zu verbessern. Umfassende Informationen und lokale Ansprechpartner findet man unter [722].

Als besonders hilfreich hat sich dabei das Programm Babylotse erwiesen, das eine Systematisierung der Überleitung von Familien aus dem Gesundheitssystem heraus in das Netz der Frühen Hilfen und andere soziale Sicherungssysteme verfolgt. Kern ist die Lotsenfunktion zum Finden und Nutzen der passenden Einrichtungen aus der Vielzahl der Angebote vor Ort.

Alle diesen Maßnahmen verstehen sich als zusätzliches Angebot zur fürsorglichen Begleitung der Patientin und ihrer Angehörigen durch die betreuende Hebamme.

10 Beratung nach vorangegangener spontaner Frühgeburt

Konsensbasierte Empfehlung 10.E72

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach einer spontanen Frühgeburt sollen die betroffenen Eltern vom betreuenden geburtshilflichen Team über das Wiederholungsrisiko in einer Folgeschwangerschaft und die Möglichkeiten der primären Prävention aufgeklärt werden.

Nach einer spontanen Frühgeburt sollen die Eltern von ihrem betreuenden, geburtshilflichen Team über das mögliche Wiederholungsrisiko in einer Folgeschwangerschaft aufgeklärt werden. In diesem Zuge sollen ihnen auch die Möglichkeiten der primären Prävention dargelegt werden.

Eine besondere Herausforderung stellt die Betreuung einer Schwangeren dar, die bereits eine Frühgeburt hatte, insbesondere, wenn es sich um eine spontane Frühgeburt handelte, also nach vorzeitigen Wehen oder einem vorzeitigen Blasensprung. Das Risiko für eine erneute Frühgeburt liegt dann bei ca. 30 %, bei ≥ 2 vorangegangenen Frühgeburten < 32 SSW sogar bei 57% [723].

Konsensbasierte Empfehlung 10.E73

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Schwangere nach vorangegangener spontaner Frühgeburt soll über die Möglichkeiten der primären und sekundären Prävention beraten werden.

Gerade in diesen Fällen kommt der risikobezogenen Prävention im ambulanten Bereich besondere Bedeutung zu. In einem ausführlichen Gespräch sollen zu Beginn, idealerweise schon vor Eintreten der Schwangerschaft alle bestehenden Risikofaktoren identifiziert und so weit als möglich ausgeschaltet werden. Als Beratungsgrundlage kann hier die Patientenbroschüre „Frühgeburt: Was Sie als werdende Eltern wissen sollten“ sehr hilfreich sein (abrufbar unter: https://www.ag-geburtshilfe.de/fileadmin/agg/_downloads/Patientenbroschuere_Fruehgeburt.pdf.) [57].

Ein verkürztes Schwangerschaftsintervall < 12 Monate nach einer vorangegangenen Frühgeburt erhöht das Risiko für eine erneute Frühgeburt um den Faktor vier.

Idealerweise sollte nach einer spontanen Frühgeburt mindestens 18 Monate bis zu einer erneuten Konzeption abgewartet werden [724].

In USA und Europa führen 5 – 25 % aller Raucherinnen ihren Nikotinkonsum in der Schwangerschaft fort, am häufigsten Schwangere zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr [272,273]. Rauchen ist ein vermeidbarer, unabhängiger Risikofaktor für Frühgeburt. Das Frühgeburtsrisiko ist im Vergleich zu Nichtraucherinnen erhöht [55] und korreliert über den gesamten Schwangerschaftsverlauf mit der Zahl der konsumierten Zigaretten [274]. Passives Rauchen geht mit einer Erhöhung der Frühgeburtenrate um 36% einher [278]. In einer kanadischen Studie konnte durch den Einsatz von Nikotinpflaster die Frühgeburtenrate <37 SSW gesenkt werden [281] (siehe Kapitel 4.5.).

Lange Arbeitszeiten, Schichtarbeit, tägliches Stehen oder unveränderte Körperhaltung für mehr als 6 Stunden, schweres Heben und schwere körperliche Arbeit bei berufstätigen schwangeren Frauen sind mit Risiken für eine Frühgeburt verbunden (Siehe Kapitel 5.4.). Die vielfach propagierte körperliche Schonung ist bei drohender Frühgeburt in den meisten Fällen kontraproduktiv. Sie führt zu keiner Senkung der Frühgeburtenrate, ist aber mit Komplikationen wie Thrombosen und Minderung der Knochendichte verbunden [375,376].

Auch die Besiedelung der Scheide mit pathogenen Keimen (bakterielle Vaginose) ist ein Risikofaktor für eine Frühgeburt [55]. Allerdings senkt deren Therapie mit Antibiotika die Frühgeburtenrate nicht. Ganz im Gegenteil führt der Einsatz von Antibiotika in diesen Fällen oft zu einer Zerstörung der mütterlichen Darmflora. Gehäufte Durchfälle und Bauchschmerzen sind die Folge [226] (siehe Kapitel 4.3.).

Fischöl und Omega-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren (n-3 LCPUFA, Eicosapentaen- und Docosahexaen-Säure, EPA, DHA) wirken über verschiedene Mechanismen entzündungshemmend [725,726] und wurden zur Prävention der Frühgeburt untersucht. Der Tagesbedarf einer Schwangeren liegt bei 200 mg und wird durch den Verzehr von mehr als einer Mahlzeit fettreichen Fisches (ca. 200g) pro Woche erreicht. Die Studienlage zur Reduktion der Frühgeburtenrate durch Supplementierung mit Omega-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Omega-3 PUVA) ist allerdings widersprüchlich (Siehe Kapitel 4.7.).

Frauen mit Einlingsschwangerschaft nach vorangegangener spontaner Frühgeburt kann Progesteron zur primären Prävention angeboten werden. Erste Studien zeigten eine signifikante Verminderung der Frühgeburtenrate in dieser Situation. Dies konnte in weiteren Untersuchungen nur zum Teil bestätigt werden. Die derzeit gängigste Darreichungsform ist die tgl. vaginale Applikation von 200 mg Progesteron zwischen 16 und 36 SSW (siehe Kapitel 4.1.). Unstrittig ist der Einsatz von Progesteron bei einer Verkürzung des Gebärmutterhalses auf 25 mm oder weniger vor 24 SSW (siehe Kapitel 5.1.).

Ebenso kann Frauen mit Einlingsschwangerschaft nach vorangegangener spontaner Frühgeburt im frühen zweiten Trimenon eine Zerklage ggf. in Kombination mit einem totalen Muttermundverschluss angeboten werden (siehe Kapitel 4.2.). Alternativ kann

auch ein expektatives Vorgehen mit Anlage einer Zerklage bei einer Verkürzung der Zervixlänge auf unter 25 mm vor 24 SSW erwogen werden (siehe Kapitel 5.2.).

Nach 24 SSW sollte in der Regel kein operativer Eingriff mehr am Muttermund erfolgen, da dadurch sehr leicht vorzeitige Wehen ausgelöst werden können. In dieser Situation kann die Einlage eines Zervixpessars helfen. Das Zervixpessar ist ein komprimierbarer Plastikring, der zu einer Verlagerung des Muttermunds in die Kreuzbeinhöhle führt und damit den Druck auf den inneren Muttermund vermindert (siehe Kapitel 6.4.).

Hat eine Frau bereits eine Frühgeburt erlitten, bedeutet das nicht, daß in der folgenden Schwangerschaft zwangsläufig wieder eine Frühgeburt eintreten muß. Auch wenn das Risiko erhöht ist, kann durch eine optimale Betreuung der Schwangeren das Gefahrenpotential signifikant gesenkt werden.

VI. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission	16
Abbildung 2 The European Health Report 2015 [2]	60
Abbildung 3 Common pathway der Wehentätigkeit [16]	63
Abbildung 4 Pathophysiologische Faktoren einer Frühgeburt [16]	64
Abbildung 5 Bakteriell-induzierte Inflammation [16]	65
Abbildung 6 Wirkmechanismen von Progesteron. Abkürzungen: PR, Progesteronrezeptor; PG, Progesteron; PIBF, progesterone induced blocking factor; EZM, extrazelluläre Matrix [16]	69
Abbildung 7 Termin- vs. Frühgeborene im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 [72]	74
Abbildung 8 Referenzwerte für die Zervixlänge bei Einlingsschwangerschaften im Verlauf der Schwangerschaft (n=6614) zwischen 16 und 36 SSW [101]	80
Abbildung 9 Perzentilenverteilung der Zervixlänge gemessen in der 24 SSW (Glockenkurve) und relatives Risiko für Frühgeburt vor 35 SSW (Balken) [78]	82
Abbildung 10 Kaplan-Meier Kurven für die Schwangerschaftsdauer bei Patientinnen mit Zervixlänge ≤ 25 mm oder > 25 mm gemessen in 24 SSW [78]	83
Abbildung 11 Frühgeburtenrate bei Patientinnen mit Z.n. Frühgeburt in Abhängigkeit von der Zervixlänge (< 25 oder > 25 mm) [105]	84
Abbildung 12 Nutzen einer Applikation antenataler Steroide in Abhängigkeit vom Gestationsalter [459]	149
Abbildung 13 Überleben sehr unreifer Kinder (< 26 SSW) in Abhängigkeit vom Timing der Applikation antenataler Steroide [470]	151
Abbildung 14 Wahrscheinlichkeit einer Entbindung bei Patientinnen mit einer gemessenen Zervixlänge von weniger als 25 mm zwischen 23 und 28 SSW [107].	153
Abbildung 15 Schema zentraler pathophysiologischer Regulationsmechanismen, die psychosozialen Stress mit Frühgeburt verbinden (modifiziert nach Shapiro et al., 2013) [702]	206

VII. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Federführender und koordinierender Leitlinienautor:</i>	11
<i>Tabelle 2 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe.....</i>	11
<i>Tabelle 3 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe</i>	13
<i>Tabelle 4 beteiligte Leitlinienautoren/innen:</i>	14
<i>Tabelle 5 Verwendete Abkürzungen</i>	22
<i>Tabelle 6 Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)</i>	32
<i>Tabelle 7 Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care.2010).....</i>	32
<i>Tabelle 8 Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung</i>	33
<i>Tabelle 9 Zusammenfassung zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten</i>	38
<i>Tabelle 10 Risikofaktoren für eine Frühgeburt [1,53-56,58-60].....</i>	71
<i>Tabelle 11 Technik der vaginalsonographischen Zervixlängenmessung [82].....</i>	75
<i>Tabelle 12 Parameter der vaginalsonographischen Zervixlängenmessung [91].....</i>	78
<i>Tabelle 13 Effekte einer Therapie mit Progesteron in Einlingsschwangerschaften nach vorangegangener Frühgeburt [183].....</i>	97
<i>Tabelle 14 Ergebnisse der Prävention der Frühgeburt mit vaginalem Progesteron bei Einlingsschwangerschaften mit asymptomatischer Zervixverkürzung (≤ 25 mm) vor 24+0 SSW.....</i>	120
<i>Tabelle 15 Netzwerkmetaanalyse aus 95 randomisierten, kontrollierten Studien zu Schwangerschaftsverlängerung, neonatalen Mortalität, RDS und maternalen Nebenwirkungen unterschiedlicher Tokolytika</i>	134
<i>Tabelle 16 Wirkung von antenatalen Steroide auf die neonatale Morbidität und Mortalität [449].....</i>	145
<i>Tabelle 17 Effekte antenataler Steroide [449]</i>	145
<i>Tabelle 18 Effekte antenataler Steroide auf das Outcome von Kinder zwischen 22+0 und 22+6 SSW [455]</i>	147
<i>Tabelle 19 Effekte antenataler Steroide auf das Outcome von Kinder zwischen 23+0 und 23+6 SSW [455]</i>	147
<i>Tabelle 20 Fibronektintest zur Vorhersage einer Frühgeburt bei asymptomatischen Patientinnen zwischen 22 und 32 SSW [478].....</i>	153
<i>Tabelle 21 Klassifikation für maternales Fieber und Triple I</i>	186
<i>Tabelle 22 Geplante Entbindung vs. exspektatives Vorgehen bei PPROM zwischen 24 und 37 SSW</i>	191
<i>Tabelle 23 Effekt einer Therapie mit Antibiotika auf die maternale und neonatale Morbidität bei PPROM zwischen 24 und 37 SSW</i>	193
<i>Tabelle 24 Neonatale und maternale Morbidität bei geplanter Entbindung vs. exspektatives Vorgehen im Falle eines PPROM vor bzw. nach 34+0 SSW</i>	200

VIII. Literaturverzeichnis

1. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020 Geburtshilfe. Retrieved 13.11.2021, from https://iqtiq.org/downloads/auswertung2020/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf.
2. European Perinatal Health Report. Retrieved 20.7.2021, from https://www.europeristat.com/images/EPHR2015_web_hyperlinked_Euro-Peristat.pdf.
3. Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197-2223
4. Fischer T, Mörtl M, Reif P et al. Statement by the OEGGG with Review of the Literature on the Mode of Delivery of Premature Infants at the Limit of Viability. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 1212–1216
5. SGGG Lungenreifungsinduktion bei drohender Frühgeburt. . Retrieved 3.4.2020, from https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/56_Lungenreifungsinduktion_bei_drohender_Fruehgeburt.pdf.
6. Swiss-Paediatrics Retrieved 3.4.2020, from http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol23/n1/pdf/10-12_0.pdf.
7. SGGG Expertenbrief Tokolyse. Retrieved 07.04.2020, from https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/41_Tokolyse_2013.pdf.
8. Leitlinie 024/019 - Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. Retrieved 15.7.2022, from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-019l_S2k_Fr%C3%BChgeburt_Grenze_Lebensf%C3%A4higkeit_2021-01.pdf.
9. Geburtenregister Österreich. Retrieved 26.5.2022, from <https://www.iet.at/data.cfm?vpath=publikationen210/groe/groe-jahresbericht-2020>.
10. Schweizerische Eidgenossenschaft - Bundesamt für Statistik. Retrieved 13.11.2021, from <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/gesundheitsneugeborenen.html>.
11. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014; 345: 760-765
12. Renthal NE, Williams KC, Mendelson CR. MicroRNAs--mediators of myometrial contractility during pregnancy and labour. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 391-401
13. Rath W, Bartz C. Biochemie der Zervixreifung und Muttermundseröffnung. *Der Gynäkologe* 2004; 37: 314–320
14. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction (Cambridge, England)* 2012; 143: 429-438
15. Moore RM, Mansour JM, Redline RW et al. The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties. *Placenta* 2006; 27: 1037–1051

16. Berger R, Kienast C. Molekulare Grundlagen der Frühgeburt. In, Liedtke C Rody A (Hg) 2016 – Molekulare Gynäkologie und Geburtshilfe: 61–68
17. Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T et al. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15 Suppl 2: 41–56
18. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Clin Periodontol* 2013; 40 Suppl 14: S170-180
19. Elovitz MA, Wang Z, Chien EK et al. A New Model for Inflammation-Induced Preterm Birth: The Role of Platelet-Activating Factor and Toll-Like Receptor-4. *Am J Pathol* 2003; 163: 2103–2111
20. Kannan S, Dai H, Navath RS et al. Dendrimer-based postnatal therapy for neuroinflammation and cerebral palsy in a rabbit model. *Sci Transl Med* 2012; 4: 130ra146
21. Macones GA, Parry S, Elkousy M et al. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 8; discussion 3A
22. Aagaard K, Ma J, Antony KM et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6: 237ra265
23. Han CS, Schatz F, Lockwood CJ. Abruption-associated prematurity. *Clin Perinatol* 2011; 38: 407–421
24. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1063–1069
25. Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca A et al. A subset of patients destined to develop spontaneous preterm labor has an abnormal angiogenic/anti-angiogenic profile in maternal plasma: evidence in support of pathophysiologic heterogeneity of preterm labor derived from a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 1122-1139
26. Menon R, Behnia F, Poletini J et al. Placental membrane aging and HMGB1 signaling associated with human parturition. *Aging* 2016; 8: 216–230
27. Hirota Y, Daikoku T, Tranguch S et al. Uterine-specific p53 deficiency confers premature uterine senescence and promotes preterm birth in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 803-815
28. Cha J, Bartos A, Egashira M et al. Combinatory approaches prevent preterm birth profoundly exacerbated by gene-environment interactions. *J Clin Invest* 2013; 123: 4063-4075
29. Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP et al. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Mod Pathol* 2010; 23: 1000-1011
30. Lee J, Romero R, Xu Y et al. Detection of anti-HLA antibodies in maternal blood in the second trimester to identify patients at risk of antibody-mediated maternal anti-fetal rejection and spontaneous preterm delivery. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70: 162-175
31. Wegorzewska M, Nijagal A, Wong CM et al. Fetal intervention increases maternal T cell awareness of the foreign conceptus and can lead to immune-mediated fetal demise. *J Immunol* 2014; 192: 1938-1945

32. Mesiano S. Myometrial progesterone responsiveness and the control of human parturition. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 193–202
33. Ruddock NK, Shi SQ, Jain S et al. Progesterone, but not 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate, inhibits human myometrial contractions. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 391.e397
34. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 673–695
35. Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM et al. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 9518–9523
36. Vrachnis N, Malamas FM, Sifakis S et al. Immune aspects and myometrial actions of progesterone and CRH in labor. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 937618
37. Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 389–396
38. Smith R, Nicholson RC. Corticotrophin releasing hormone and the timing of birth. *Front Biosci* 2007; 12: 912–918
39. Luo G, Abrahams VM, Tadesse S et al. Progesterone inhibits basal and TNF-alpha-induced apoptosis in fetal membranes: a novel mechanism to explain progesterone-mediated prevention of preterm birth. *Reprod Sci* 2010; 17: 532–539
40. Kuon RJ, Shi SQ, Maul H et al. Pharmacologic actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend on their properties, the route of administration, and the vehicle. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 455.e459
41. Waldorf KMA, Singh N, Mohan AR et al. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: Observations in pregnant women and nonhuman primates. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 830.e819
42. Bezold KY, Karjalainen MK, Hallman M et al. The genomics of preterm birth: From animal models to human studies. *Genome Med* 2013; 5: 34
43. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 375–381
44. York TP, Eaves LJ, Lichtenstein P et al. Fetal and maternal genes' influence on gestational age in a quantitative genetic analysis of 244,000 Swedish births. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 543–550
45. Plunkett J, Feitosa MF, Trusgnich M et al. Mother's genome or maternally-inherited genes acting in the fetus influence gestational age in familial preterm birth. *Hum Hered* 2009; 68: 209–219
46. Boyd HA, Poulsen G, Wohlfahrt J et al. Maternal Contributions to Preterm Delivery. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 1358–1364
47. Kistka ZA, Defranco EA, Ligthart L et al. Heritability of parturition timing: an extended twin design analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 43.e45
48. Monangi NK, Brockway HM, House M et al. The genetics of preterm birth: Progress and promise. *Semin Perinatol* 2015; 39: 574–583

49. Wu W, Clark EA, Stoddard GJ et al. Effect of interleukin-6 polymorphism on risk of preterm birth within population strata: a meta-analysis. *BMC Genet* 2013; 14: 30
50. Zhang H, Baldwin DA, Bukowski RK et al. A genome-wide association study of early spontaneous preterm delivery. *Genet Epidemiol* 2015; 39: 217–226
51. Schaaf JM, Liem SM, Mol BW et al. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2013; 30: 433-450
52. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J et al. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *N Engl J Med* 2017; 377: 1156-1167
53. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1737-1742
54. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 590–596
55. Murphy DJ. Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 773-789
56. Yi SW, Han YJ, Ohrr H. Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small-for-gestational-age birth in Korean women. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 337–342
57. Frühgeburt: Was Sie als werdende Eltern wissen sollten. Retrieved 3.2.2022, from https://www.ag-geburtshilfe.de/fileadmin/agg/downloads/Patientenbroschuere_Fruehgeburt.pdf.
58. Schummers L, Hutcheon JA, Hernandez-Diaz S et al. Association of Short Interpregnancy Interval With Pregnancy Outcomes According to Maternal Age. *JAMA internal medicine* 2018; 178: 1661–1670
59. Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019; 322: 632-641
60. Wetzka S, Gallwas J, Hasbargen U et al. Einfluss von Konisation auf die Frühgeburtenrate und das perinatale Outcome: Eine retrospektive Analyse der Daten zur externen stationären Qualitätssicherung für die Erfassungsjahre 2009 _ 2014. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 236-237
61. Cronos Registerstudie. Retrieved 6.1.2022, from <https://www.dgpm-online.org/gesellschaft/covid-19/cronos-registerstudie/>.
62. Allotey J, Stallings E, Bonet M et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370: m3320
63. Norman M, Navér L, Söderling J et al. Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy With Neonatal Outcomes. *JAMA* 2021; 325: 2076-2086
64. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225: 522.e521-522.e511

65. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S et al. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2021; 193: E540-e548
66. Chang HH, Larson J, Blencowe H et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet* 2013; 381: 223-234
67. McCabe ER, Carrino GE, Russell RB et al. Fighting for the next generation: US Prematurity in 2030. *Pediatrics* 2014; 134: 1193–1199
68. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA internal medicine* 2021; 181: 714-717
69. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V et al. Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy - SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29-October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1635-1640
70. Births: Provisional Data for 2020. Retrieved 17.1.2022, from <https://www.cdc.gov/nchs/data/vsrr/vsrr012-508.pdf>.
71. Katz D, Bateman BT, Kjaer K et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Coronavirus Disease 2019 Registry: An Analysis of Outcomes Among Pregnant Women Delivering During the Initial Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Outbreak in the United States. *Anesth Analg* 2021; 133: 462-473
72. Centers for disease control and prevention - covid data tracker. Retrieved 17.1.2022, from <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#pregnant-birth-infant>.
73. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M et al. Receipt of COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Preterm or Small-for-Gestational-Age at Birth - Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 15, 2020-July 22, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 26-30
74. Covid-Impfung bei schwangeren und stillenden Frauen. Retrieved 8.7.2022, from https://www.ag-geburtshilfe.de/fileadmin/agg/downloads/COVID-19_Impfung_bei_schwangeren_und_stillenden_Frauen_AGG_e._V.pdf.
75. Huntley BJB, Mulder IA, Di Mascio D et al. Adverse Pregnancy Outcomes Among Individuals With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2021; 137: 585-596
76. Heath VCF, Southall TR, Souka AP et al. Cervical length at 23 weeks of gestation: Relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 304–311
77. Owen J, Yost N, Berghella V et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001; 286: 1340–1348
78. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ et al. 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* 1996; 334: 567-572
79. Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 902–907

80. Hibbard JU, Tart M, Moawad AH. Cervical length at 16-22 weeks' gestation and risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 972–978
81. Berghella V, Roman A, Daskalakis C et al. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 311–317
82. Kagan KO, Sonek J. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 358-362
83. To MS, Skentou C, Cicero S et al. Cervical assessment at the routine 23-weeks' scan: problems with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 292–296
84. Retzke JD, Sonek JD, Lehmann J et al. Comparison of three methods of cervical measurement in the first trimester: single-line, two-line, and tracing. *Prenat Diagn* 2013; 33: 262–268
85. Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 706-714
86. Bujold E, Pasquier JC, Simoneau J et al. Intra-amniotic sludge, short cervix, and risk of preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 198-202
87. Boyer A, Cameron L, Munoz-Maldonado Y et al. Clinical significance of amniotic fluid sludge in twin pregnancies with a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 506.e501-509
88. Romero R, Schaudinn C, Kusanovic JP et al. Detection of a microbial biofilm in intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 135.e135
89. Berghella V, Owen J, MacPherson C et al. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 863–869
90. Ziliani M, Azuaga A, Calderon F et al. Monitoring the effacement of the uterine cervix by transperineal sonography: a new perspective. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 719-724
91. Guzman ER, Walters C, Ananth CV et al. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 204–210
92. Yost NP, Owen J, Berghella V et al. Second-trimester cervical sonography: features other than cervical length to predict spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 457–462
93. Dziadosz M, Bennett T-A, Dolin C et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 376.e371-377
94. Sepulveda-Martinez A, Diaz F, Munoz H et al. Second-Trimester Anterior Cervical Angle in a Low-Risk Population as a Marker for Spontaneous Preterm Delivery. *Fetal Diagn Ther* 2017; 41: 220–225
95. Friedman AM, Srinivas SK, Parry S et al. Can transabdominal ultrasound be used as a screening test for short cervical length? *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 190e197
96. Cho HJ, Roh HJ. Correlation Between Cervical Lengths Measured by Transabdominal and Transvaginal Sonography for Predicting Preterm Birth. *J Ultrasound Med* 2016; 35: 537-544

97. Stamilio D, Carlson LM. Transabdominal ultrasound is appropriate. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 743.e741
98. Khalifeh A, Berghella V. Universal cervical length screening in singleton gestations without a previous preterm birth: ten reasons why it should be implemented. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 603.e605
99. Hoesli IM, Strutas D, Tercanli S et al. Charts for cervical length in singleton pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 161-165
100. Fonseca EB, Celik E, Parra M et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462-469
101. Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP et al. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 459-464
102. Kushnir O, Vigil DA, Izquierdo L et al. Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length changes during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 991-993
103. Zorzoli A, Soliani A, Perra M et al. Cervical changes throughout pregnancy as assessed by transvaginal sonography. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 960-964
104. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD et al. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 859-867
105. Owen J, Szychowski JM, Hankins G et al. Does midtrimester cervical length ≥ 25 mm predict preterm birth in high-risk women? *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 393.e391-395
106. Care AG, Sharp AN, Lane S et al. Predicting preterm birth in women with previous preterm birth and cervical length ≥ 25 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 681-686
107. Gulersen M, Divon MY, Krantz D et al. The risk of spontaneous preterm birth in asymptomatic women with a short cervix (≤ 25 mm) at 23-28 weeks' gestation. *American journal of obstetrics & gynecology MFM* 2020; 2: 100059
108. Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M et al. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1047-1053
109. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 140-144
110. Conoscenti G, Meir YJ, D'Ottavio G et al. Does cervical length at 13-15 weeks' gestation predict preterm delivery in an unselected population? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 128-134
111. Iams JD, Johnson FF, Sonek J et al. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 6
112. Berghella V, Kuhlman K, Weiner S et al. Cervical funneling: Sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 161-166
113. Rust OA, Atlas RO, Kimmel S et al. Does the presence of a funnel increase the risk of adverse perinatal outcome in a patient with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1060-1066

114. Hassan SS, Romero R, Berry SM et al. Patients with an ultrasonographic cervical length $<$ or $=$ 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1458–1467
115. Crane JMG, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: A systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 579–587
116. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM et al. The preterm prediction study: The value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health* 1998; 88: 233–238
117. Vaisbuch E, Romero R, Mazaki-Tovi S et al. The risk of impending preterm delivery in asymptomatic patients with a nonmeasurable cervical length in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 446.e449
118. Son M, Grobman WA, Ayala NK et al. A universal mid-trimester transvaginal cervical length screening program and its associated reduced preterm birth rate. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 365 e361-365
119. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD007235
120. Berghella V, Palacio M, Ness A et al. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 322-329
121. Miller ES, Tita AT, Grobman WA. Second-Trimester Cervical Length Screening Among Asymptomatic Women: An Evaluation of Risk-Based Strategies. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 61–66
122. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: Cd007235
123. Owen J, Yost N, Berghella V et al. Can shortened midtrimester cervical length predict very early spontaneous preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 298-303
124. Fox NS, Jean-Pierre C, Predanic M et al. Short cervix: is a follow-up measurement useful? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 44-46
125. Dilek TU, Yazici G, Gurbuz A et al. Progressive cervical length changes versus single cervical length measurement by transvaginal ultrasound for prediction of preterm delivery. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 64: 175-179
126. Crane JM, Hutchens D. Follow-up cervical length in asymptomatic high-risk women and the risk of spontaneous preterm birth. *J Perinatol* 2011; 31: 318-323
127. Vendittelli F, Mamelle N, Munoz F et al. Transvaginal ultrasonography of the uterine cervix in hospitalized women with preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72: 117-125
128. Visintine J, Berghella V, Henning D et al. Cervical length for prediction of preterm birth in women with multiple prior induced abortions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 198-200
129. Airoidi J, Berghella V, Sehdev H et al. Transvaginal ultrasonography of the cervix to predict preterm birth in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 553–556

130. Berghella V, Pereira L, Gariepy A et al. Prior cone biopsy: Prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1393–1397
131. Rozenberg P. Universal cervical length screening for singleton pregnancies with no history of preterm delivery, or the inverse of the Pareto principle. *BJOG* 2017; 124: 1038-1045
132. Caughey AB, Stotland NE, Escobar GJ. What is the best measure of maternal complications of term pregnancy: Ongoing pregnancies or pregnancies delivered? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1047–1052
133. Khan K, Dudley D. The screening emperor has no clothes on: primary prevention will always trump testing for preterm birth. *BJOG* 2017; 124: 1046
134. Einerson BD, Grobman WA, Miller ES. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 100.e107
135. Orzechowski KM, Boelig RC, Baxter JK et al. A universal transvaginal cervical length screening program for preterm birth prevention. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 520–525
136. Berghella V, Odibo AO, To MS et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography: Meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 181–189
137. Gulersen M, Bornstein E, Domney A et al. Cerclage in singleton gestations with an extremely short cervix (≤ 10 mm) and no history of spontaneous preterm birth. *American journal of obstetrics & gynecology MFM* 2021; 3: 100430
138. Owen J, Hankins G, Iams JD et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 375 e371-378
139. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS et al. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 128 e121-112
140. Lim AC, Hegeman MA, Huis In TVMA et al. Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 10-17
141. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 303-314
142. Elrefaie W, Abdelhafez MS, Badawy A. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 61–67
143. van 't Hooft J, van der Lee JH, Opmeer BC et al. Pessary for prevention of preterm birth in twin pregnancy with short cervix: 3-year follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 621-628
144. Berghella V, Dugoff L, Ludmir J. Prevention of preterm birth with pessary in twins (PoPPT): a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 567-572
145. Melamed N, Pittini A, Hirsch L et al. Do serial measurements of cervical length improve the prediction of preterm birth in asymptomatic women with twin gestations? *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 616.e611–616.e614

146. Ness A, Visintine J, Ricci E et al. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 426 e421-427
147. Palacio M SM, Cobo T, Figueras F, Coll O, Cararach V, Gratacos E. Cervical length measurement to reduce length of stay in patients admitted because of preterm labor. Prospective and randomized trial. Final results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 485
148. Alfirevic Z, Allen-Coward H, Molina F et al. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 47-50
149. Conde-Agudelo A, Papageorgiou AT, Kennedy SH et al. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011; 118: 1042-1054
150. McKenna DS, Chung K, Iams JD. Effect of digital cervical examination on the expression of fetal fibronectin. *J Reprod Med* 1999; 44: 796-800
151. McLaren JS, Hezelgrave NL, Ayubi H et al. Prediction of spontaneous preterm birth using quantitative fetal fibronectin after recent sexual intercourse. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 89.e85
152. Shimoya K, Hashimoto K, Shimizu T et al. Cervical fluid oncofetal fibronectin as a predictor of early ectopic pregnancy. Is it affected by blood contamination? *J Reprod Med* 2002; 47: 640-644
153. Ben-Haroush A, Poran E, Yogev Y et al. Vaginal fetal fibronectin evaluation before and immediately after ultrasonographic vaginal cervical length measurements in symptomatic women at risk of preterm birth: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 854-856
154. ffntest. Retrieved 15.7.2022, from https://www.hologic.de/app/uploads/2021/10/fFN-Perilynx-Kurzanleitung-Flyer-Deutsch-SS-00976-EUR-DE-Rev.001_LR-1.pdf.
155. Bruijn MMC, Hermans FJR, Vis JY et al. Which Factors Contribute to False-Positive, False-Negative, and Invalid Results in Fetal Fibronectin Testing in Women with Symptoms of Preterm Labor? *Am J Perinatol* 2017; 34: 234–239
156. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 431–438
157. Melchor JC, Khalil A, Wing D et al. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 442-451
158. Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini F et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17: 1-138
159. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 7: Cd006843
160. Abbott DS, Radford SK, Seed PT et al. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 122 e121-126

161. Kuhrt K, Unwin C, Hezelgrave N et al. Endocervical and high vaginal quantitative fetal fibronectin in predicting preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 1576-1579
162. Kuhrt K, Hezelgrave N, Foster C et al. Development and validation of a tool incorporating quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 210-216
163. Bruijn MM, Kamphuis EI, Hoesli IM et al. The predictive value of quantitative fibronectin testing in combination with cervical length measurement in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 793 e791-793 e798
164. Kuhrt K, Smout E, Hezelgrave N et al. Development and validation of a tool incorporating cervical length and quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 104-109
165. Watson HA, Carter J, Seed PT et al. The QUIPP App: a safe alternative to a treat-all strategy for threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 342-346
166. Quipp. Retrieved 15.7.2022, from <https://quipp.org/>.
167. Watson HA, Carlisle N, Seed PT et al. Evaluating the use of the QUIPP app and its impact on the management of threatened preterm labour: A cluster randomised trial. *PLoS Med* 2021; 18: e1003689
168. Hezelgrave NL, Abbott DS, Radford SK et al. Quantitative Fetal Fibronectin at 18 Weeks of Gestation to Predict Preterm Birth in Asymptomatic High-Risk Women. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 255-263
169. Quipp. Retrieved 5.4.2020, from www.quipp.org.
170. Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD et al. Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women. *JAMA* 2017; 317: 1047-1056
171. Nikolova T, Bayev O, Nikolova N et al. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med* 2015; 43: 395-402
172. Wing DA, Haeri S, Silber AC et al. Placental Alpha Microglobulin-1 Compared With Fetal Fibronectin to Predict Preterm Delivery in Symptomatic Women. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 1183-1191
173. Ehsanipoor RM, Swank ML, Jwa SC et al. Placental α -Microglobulin-1 in Vaginal Secretions of Women with Evidence of Preterm Labor. *Am J Perinatol* 2016; 33: 208-213
174. Ting HS, Chin PS, Yeo GS et al. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 399-402
175. Nikolova T, Uotila J, Nikolova N et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 610.e611-610.e619
176. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348: 2379-2385

177. Blackwell SC, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR, Jr. et al. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. *Am J Perinatol* 2020; 37: 127-136
178. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 687-696
179. Norman JE, Marlow N, Messow CM et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016; 387: 2106-2116
180. Rai P, Rajaram S, Goel N et al. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 40-43
181. Ashoush S, Elkady O, AlHawary G et al. The value of oral micronized progesterone in the prevention of recurrent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 1460-1466
182. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB et al. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 419-424
183. Dodd JM, Jones L, Flenady V et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: Cd004947
184. Crowther CA, Ashwood P, McPhee AJ et al. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2017; 14: e1002390
185. Glover MM, McKenna DS, Downing CM et al. A randomized trial of micronized progesterone for the prevention of recurrent preterm birth. *Am J Perinatol* 2011; 28: 377-381
186. Boelig RC, Della Corte L, Ashoush S et al. Oral progesterone for the prevention of recurrent preterm birth: systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics & gynecology MFM* 2019; 1: 50-62
187. Onsrud M, Paus E, Haug E et al. Intramuscular administration of hydroxyprogesterone caproate in patients with endometrial carcinoma. Pharmacokinetics and effects on adrenal function. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 519-523
188. Blackwell SC, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR, Jr. et al. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. *Am J Perinatol* 2019:
189. Kuon RJ, Berger R, Rath W. 17-Hydroxyprogesterone Caproate for the Prevention of Recurrent Preterm Birth - A Systematic Review and Meta-analysis Taking into Account the PROLONG Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81: 61-69
190. Bafghi AS, Bahrami E, Sekhvat L. Comparative Study of Vaginal versus Intramuscular Progesterone in the Prevention of Preterm Delivery: A Randomized Clinical Trial. *Electronic physician* 2015; 7: 1301-1309

191. Elimian A, Smith K, Williams M et al. A randomized controlled trial of intramuscular versus vaginal progesterone for the prevention of recurrent preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 134: 169-172
192. Maher MA, Abdelaziz A, Ellaithy M et al. Prevention of preterm birth: a randomized trial of vaginal compared with intramuscular progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 215–222
193. Oler E, Eke AC, Hesson A. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17alpha-hydroxyprogesterone caproate and vaginal progesterone for the prevention of recurrent spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2017; 138: 12-16
194. Saccone G, Khalifeh A, Elimian A et al. Vaginal progesterone vs intramuscular 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 315-321
195. Shambhavi S, Bagga R, Bansal P et al. A randomised trial to compare 200 mg micronised progesterone effervescent vaginal tablet daily with 250 mg intramuscular 17 alpha hydroxy progesterone caproate weekly for prevention of recurrent preterm birth. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38: 800-806
196. Choi SJ, Kwak DW, Kil K et al. Vaginal compared with intramuscular progestogen for preventing preterm birth in high-risk pregnant women (VICTORIA study): a multicentre, open-label randomised trial and meta-analysis. *BJOG* 2020; 127: 1646-1654
197. EPPPIC-Collaborative. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet* 2021; 397: 1183-1194
198. Northen AT, Norman GS, Anderson K et al. Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 865–872
199. Murphy CC, Cirillo PM, Krigbaum NY et al. In utero exposure to 17 α -hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226: 132.e131-132.e114
200. Friedler S, Raziell A, Schachter M et al. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: A comparative study between vaginal and oral administration. *Hum Reprod* 1999; 14: 1944–1948
201. Norwitz ER, Caughey AB. Progesterone supplementation and the prevention of preterm birth. *Rev Obstet Gynecol* 2011; 4: 60–72
202. Ziegler Dd, Bulletti C, Monstier Bd et al. The first uterine pass effect. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 828: 291–299
203. McNamara HC, Wood R, Chalmers J et al. STOPPIT Baby Follow-up Study: the effect of prophylactic progesterone in twin pregnancy on childhood outcome. *PLoS One* 2015; 10: e0122341
204. Vedel C, Larsen H, Holmskov A et al. Long-term effects of prenatal progesterone exposure: neurophysiological development and hospital admissions in twins up to 8 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 382-389
205. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 161–180

206. Simons NE, Leeuw M, Van't Hooft J et al. The long-term effect of prenatal progesterone treatment on child development, behaviour and health: a systematic review. *BJOG* 2021; 128: 964-974
207. Cuijpers CJJ, Van't Hooft J, Schneeberger C et al. Progesterone for prevention of preterm birth in women with short cervical length: 2-year infant outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57: 431-439
208. Berghella V, MacKeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 148–155
209. Saling E, Schumacher E. Total surgical cervical occlusion. Conclusions from data of several clinica, which use total surgical cervical occlusion. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1996; 200: 82–87
210. Brix N, Secher NJ, McCormack CD et al. Randomised trial of cervical cerclage, with and without occlusion, for the prevention of preterm birth in women suspected for cervical insufficiency. *BJOG* 2013; 120: 613–620
211. Shennan A, Chandiramani M, Bennett P et al. MAVRIC: a multicenter randomized controlled trial of transabdominal vs transvaginal cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222: 261.e261-261.e269
212. Shennan A, Story L, Jacobsson B et al. FIGO good practice recommendations on cervical cerclage for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; 155: 19-22
213. Marchand G, Taher Masoud A, Azadi A et al. Efficacy of laparoscopic and trans-abdominal cerclage (TAC) in patients with cervical insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2022; 270: 111-125
214. Ades A, Dobromilsky KC, Cheung KT et al. Transabdominal Cervical Cerclage: Laparoscopy Versus Laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2015; 22: 968-973
215. Hoffman MK, Bellad MB, Charantimath US et al. A Comparison of Colorimetric Assessment of Vaginal pH with Nugent Score for the Detection of Bacterial Vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2017; 2017: 1040984
216. Bitzer EM, Schneider A, Wenzlaff P et al. Self-testing of vaginal pH to prevent preterm delivery: a controlled trial. *Deutsches Arzteblatt international* 2011; 108: 81-86
217. Hoyme UB, Hesse M. Reduced Incidence of Early Preterm Birth in the State of Thuringia Following Initiation of a Screening Program by the Government in 2016 for Genital Infection Based on Intravaginal (i.vag.)pH-Self-Monitoring. *Am J Obstet Gynecol Res* 2021; 1: 1006
218. Hoyme UB, Saling E. Efficient prematurity prevention is possible by pH-self measurement and immediate therapy of threatening ascending infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115: 148-153
219. 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: 139–147
220. Flynn CA, Helwig AL, Meurer LN. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *J Fam Pract* 1999; 48: 885-892
221. Lamont RF. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. *Front Immunol* 2015; 6: 566

222. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J et al. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripartur infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 643–648
223. Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004; 329: 371
224. Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Prasertcharoensuk W et al. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: Cd006178
225. Bellad MB, Hoffman MK, Mallapur AA et al. Clindamycin to reduce preterm birth in a low resource setting: a randomised placebo-controlled clinical trial. *BJOG* 2018; 125: 1601-1609
226. Subtil D, Brabant G, Tilloy E et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 2171-2179
227. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E et al. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD000262
228. Haahr T, Clausen TD, Thorsen J et al. Vaginal dysbiosis in pregnancy associates with risk of emergency caesarean section: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28: 588-595
229. Okun N, Gronau KA, Hannah ME. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 857–868
230. Guise JM, Mahon SM, Aickin M et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med* 2001; 20: ate of Pubaton: Ar 2001
231. Riggs MA, Klebanoff MA. Treatment of vaginal infections to prevent preterm birth: a meta-analysis. *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47: 2
232. Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1527–1531
233. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64: 1-137
234. CaroPaton T, Carvajal A, Diego IMd et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 179–182
235. Embryotox. Retrieved 6.4.2020, from www.embryotox.de.
236. Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2017; 189: E625-e633
237. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1391–1397
238. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 9

239. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1732–1736
240. Desseauve D, Chantrel J, Fruchart A et al. Prevalence and risk factors of bacterial vaginosis during the first trimester of pregnancy in a large French population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 163: 30-34
241. Hillier S HK, Sparling PF, Mardh, P-A, Lemon SM, Stamm WE, Wasserheit JN. Bacterial vaginosis. In: McGraw H ed, *Sex Transm Dis*. New York; 1999: 563–586
242. Hoyme UB, Moller U, Saling E. [Current aspects of the Thuringia prematurity prevention campaign 2000]. *Zentralbl Gynakol* 2003; 125: 107-111
243. Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C et al. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 819–828
244. Klebanoff MA, Hillier SL, Nugent RP et al. Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 470–477
245. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 375-390
246. Eschenbach DA. Bacterial vaginosis: Emphasis on upper genital tract complications. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16: 593–610
247. Hillier SL, Martius J, Krohn M et al. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988; 319: 972-978
248. Nygren P, Fu R, Freeman M et al. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 148: 220–233
249. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD et al. 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* 2011; 205: 177–190
250. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O et al. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: Cd002250
251. Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J et al. Preterm labour--is bacterial vaginosis involved? *S Afr Med J* 2002; 92: 231-234
252. [Anonymous]. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 964–973
253. Yudin MH, Money DM. Screening and management of bacterial vaginosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30: 702-708
254. Brocklehurst P, Hannah M, McDonald H. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: Cd000262

255. Haahr T, Ersboll AS, Karlsen MA et al. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery - a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 850–860
256. Force USPST. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 148: 214–219
257. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 983-988
258. Lamont RF, Duncan SL, Mandal D et al. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 516–522
259. Kahwati LC, Clark R, Berkman N et al. 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* 2020; 323: 1293-1309
260. Serrano MG, Parikh HI, Brooks JP et al. Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy. *Nat Med* 2019; 25: 1001-1011
261. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med* 2019; 25: 1012-1021
262. Elovitz MA, Gajer P, Riis V et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. *Nat Commun* 2019; 10: 1305
263. Callahan BJ, DiGiulio DB, Goltsman DSA et al. Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: 9966-9971
264. Nicholson W, Croughan-Minihane M, Posner S et al. Preterm delivery in patients admitted with preterm labor: a prediction study. *J Matern Fetal Med* 2001; 10: 102-106
265. Ney JA, Dooley SL, Keith LG et al. The prevalence of substance abuse in patients with suspected preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 7
266. [Anonymous]. Multicenter randomized, controlled trial of a preterm birth prevention program. Collaborative Group on Preterm Birth Prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 352–366
267. Whitworth M, Quenby S, Cockerill RO et al. Specialised antenatal clinics for women with a pregnancy at high risk of preterm birth (excluding multiple pregnancy) to improve maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: Cd006760
268. Khianman B, Pattanittum P, Thinkhamrop J et al. Relaxation therapy for preventing and treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: Cd007426
269. Hollowell J, Oakley L, Kurinczuk JJ et al. The effectiveness of antenatal care programmes to reduce infant mortality and preterm birth in socially disadvantaged and vulnerable women in high-income countries: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011; 11: 13
270. Newnham JP, White SW, Meharry S et al. Reducing preterm birth by a statewide multifaceted program: an implementation study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 434–442

271. Friese K, Kirschner W. Das BabyCare-Projekt. Konzept, erste Ergebnisse und Erfolgskriterien. *Der Gynäkologe* 2003; 36: 403–412
272. Dahlin S, Gunnerbeck A, Wikstrom AK et al. Maternal tobacco use and extremely premature birth - a population-based cohort study. *BJOG* 2016; 123: 1938-1946
273. Drake P, Driscoll AK, Mathews TJ. Cigarette Smoking During Pregnancy: United States, 2016. *NCHS data brief* 2018: 1-8
274. Kondracki AJ, Hofferth SL. A gestational vulnerability window for smoking exposure and the increased risk of preterm birth: how timing and intensity of maternal smoking matter. *Reproductive health* 2019; 16: 43
275. Moore E, Blatt K, Chen A et al. Relationship of trimester-specific smoking patterns and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 109.e101-106
276. Soneji S, Beltran-Sanchez H. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth. *JAMA network open* 2019; 2: e192514
277. Wallace JL, Aland KL, Blatt K et al. Modifying the risk of recurrent preterm birth: influence of trimester-specific changes in smoking behaviors. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 310.e311-310.e318
278. Cui H, Gong TT, Liu CX et al. Associations between Passive Maternal Smoking during Pregnancy and Preterm Birth: Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One* 2016; 11: e0147848
279. Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Porter J et al. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: Cd001055
280. Faber T, Kumar A, Mackenbach JP et al. Effect of tobacco control policies on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Public health* 2017; 2: e420-e437
281. Berard A, Zhao JP, Sheehy O. Success of smoking cessation interventions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 611.e611-611.e618
282. Honest H, Forbes CA, Duree KH et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2009; 13: 1–627
283. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: Cd000490
284. Wingert A, Pillay J, Sebastiani M et al. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences. *BMJ open* 2019; 9: e021347
285. Furness ET, McDonald PJ, Beasley NV. Urinary antiseptics in asymptomatic bacteriuria of pregnancy. *N Z Med J* 1975; 81: 417-419
286. Thomsen AC, Morup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet* 1987; 1: 591-593
287. Wren BG. Subclinical renal infection and prematurity. *Med J Aust* 1969; 2: 596-600

288. Henderson JT, Webber EM, Bean SI. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2019; 322: 1195-1205
289. Widmer M, Lopez I, Gulmezoglu AM et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: Cd000491
290. IQWiG 2015: Abschlußbericht S13-02 Bakteriurianscreening bei Schwangeren. Retrieved 28.4.2019, from https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwj08cDHP6HfAhVKaBoKHfVACFwQFjAAegQIBxAC&url=https%3A%2F%2Fwww.iqwig.de%2Fdownload%2F%2FS13-02_Abschlussbericht_Bakteriurianscreening-bei-Schwangeren.pdf&usq=AOvVaw37Fv32kK5I7_Zma_9FO6n0.
291. Best KP, Gomersall J, Makrides M. Prenatal Nutritional Strategies to Reduce the Risk of Preterm Birth. *Ann Nutr Metab* 2020; 76 Suppl 3: 31-39
292. Salvig JD, Lamont RF. Evidence regarding an effect of marine n-3 fatty acids on preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 825–838
293. Kar S, Wong M, Rogozinska E et al. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 198: 40-46
294. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11: Cd003402
295. Imhoff-Kunsch B, Briggs V, Goldenberg T et al. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake during pregnancy on maternal, infant, and child health outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26 Suppl 1: 91-107
296. Chen B, Ji X, Zhang L et al. Fish oil supplementation improves pregnancy outcomes and size of the newborn: a meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 2017-2027
297. Newberry SJ, Chung M, Booth M et al. Omega-3 Fatty Acids and Maternal and Child Health: An Updated Systematic Review. Evidence report/technology assessment 2016: 1-826
298. Saccone G, Saccone I, Berghella V. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and fish oil supplementation during pregnancy: which evidence? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 2389-2397
299. Serra R, Peñailillo R, Monteiro LJ et al. Supplementation of Omega 3 during Pregnancy and the Risk of Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2021; 13: 1704
300. Colombo J, Shaddy DJ, Gustafson K et al. The Kansas University DHA Outcomes Study (KUDOS) clinical trial: long-term behavioral follow-up of the effects of prenatal DHA supplementation. *Am J Clin Nutr* 2019; 109: 1380-1392
301. Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014; 29: 809-823
302. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S et al. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2005; 16: 216-219

303. Dreier JW, Andersen AM, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics* 2014; 133: e674-688
304. Waller DK, Hashmi SS, Hoyt AT et al. Maternal report of fever from cold or flu during early pregnancy and the risk for noncardiac birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Birth Defects Res* 2018; 110: 342-351
305. Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S et al. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 109-115
306. [Anonymous]. Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1)--United States, April 2009-August 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 1193-1196
307. McNeil SA, Dodds LA, Fell DB et al. Effect of respiratory hospitalization during pregnancy on infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: S54-57
308. Mendez-Figueroa H, Raker C, Anderson BL. Neonatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated by influenza infection during the 2009 pandemic. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: S58-63
309. Yates L, Pierce M, Stephens S et al. Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant. *Health Technol Assess* 2010; 14: 109-182
310. Håberg SE, Trogstad L, Gunnes N et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med* 2013; 368: 333-340
311. Filho JQ, Junior FS, Lima TBR et al. Perinatal Outcomes of Asynchronous Influenza Vaccination, Ceará, Brazil, 2013-2018. *Emerg Infect Dis* 2021; 27: 2409-2420
312. Newsome K, Alverson CJ, Williams J et al. Outcomes of infants born to women with influenza A(H1N1)pdm09. *Birth Defects Res* 2019; 111: 88-95
313. Begründung der Empfehlung der saisonalen Influenza-Impfung für Schwangere Retrieved 17.1.2022, from https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Begruendung/influenza_aen_derung.html.
314. Gripeschutzimpfung. Retrieved 17.1.2022, from https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq_ges.html.
315. RKI. Retrieved 22.6.2022, from <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/FAQ24.html>.
316. Schutzimpfungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses. Retrieved 22.6.2022, from https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2822/SI-RL_2022-03-18_iK-2022-05-23.pdf.
317. Empfohlene Impfungen für Frauen vor, während und nach der Schwangerschaft. Retrieved 8.7.2022, from <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/i-und-b/factsheets-impfungen/empfohlene-impfungen-frauen-schwangerschaft.pdf.download.pdf/fs-impf-schwanger.pdf>.
318. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Retrieved 22.6.2022, from <https://www.impfen-info.de/impfempfehlungen/fuer-erwachsene>.

319. Pertussisimpfung. Retrieved 17.1.2022, from <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Pertussis/FAQ03.html>.
320. Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E et al. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 136
321. Impfplan Österreich. Retrieved 25.8.2022, from <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>.
322. Impfungen in der Schwangerschaft: Schwerpunkt Pertussis. Retrieved 22.6.2022, from https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Faktenblaetter/Schwangerschaft.pdf?__blob=publicationFile.
323. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth \leq 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 308-317
324. Cetingoz E, Cam C, Sakalli M et al. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: A randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 423–429
325. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 18-31
326. Campbell S. Universal cervical-length screening and vaginal progesterone prevents early preterm births, reduces neonatal morbidity and is cost saving: doing nothing is no longer an option. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 1-9
327. Combs CA. Vaginal progesterone for asymptomatic cervical shortening and the case for universal screening of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 101–103
328. CondeAgudelo A, Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: Clinical and public health implications. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 235–242
329. Goodnight W. Clinical Application of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth, 2016. *Am J Perinatol* 2016; 33: 253–257
330. Newnham JP, Kemp MW, White SW et al. Applying Precision Public Health to Prevent Preterm Birth. *Frontiers in public health* 2017; 5: 66
331. Kuon RJ, Abele H, Berger R et al. Progesterone for Prevention of Preterm Birth--Evidence-based Indications. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015; 219: 125–135
332. Pedretti MK, Kazemier BM, Dickinson JE et al. Implementing universal cervical length screening in asymptomatic women with singleton pregnancies: challenges and opportunities. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017; 57: 221-227
333. Vintzileos AM, Visser GH. Interventions for women with mid-trimester short cervix: which ones work? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 295-300
334. Cruz-Melguizo S, San-Frutos L, Martínez-Payo C et al. Cervical Pessary Compared With Vaginal Progesterone for Preventing Early Preterm Birth: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2018; 132: 907-915

335. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017: CD008991
336. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 663–671
337. Hessami K, Kyvernitakis I, Cozzolino M et al. McDonald versus Shirodkar cervical cerclage for prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021: 1-8
338. Berghella V, Ciardulli A, Rust OA et al. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2017; 50: 569-577
339. Enakpene CA, DiGiovanni L, Jones TN et al. Cervical cerclage for singleton pregnant patients on vaginal progesterone with progressive cervical shortening. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 397.e391-397.e310
340. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: 42-65.e42
341. Goya M, Pratcorona L, Merced C et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1800-1806
342. Dugoff L, Berghella V, Sehdev H et al. Prevention of preterm birth with pessary in singletons (PoPPS): randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 573-579
343. Kyvernitakis I, Arabin B. Re: Prevention of preterm birth with pessary in twins (PoPPT): a randomized controlled trial. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2017; 50: 408-409
344. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC et al. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med* 2016; 374: 1044-1052
345. Hui SY, Chor CM, Lau TK et al. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2013; 30: 283–288
346. Franca MS, Hatanaka AR, Cruz JJ et al. Cervical pessary plus vaginal progesterone in a singleton pregnancy with a short cervix: an experience-based analysis of cervical pessary's efficacy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2021: 1-11
347. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S et al. Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 1535-1543
348. Karbasian N, Sheikh M, Pirjani R et al. Combined treatment with cervical pessary and vaginal progesterone for the prevention of preterm birth: A randomized clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42: 1673-1679

349. Perez-Lopez FR, Chedraui P, Perez-Roncero GR et al. Effectiveness of the cervical pessary for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies with a short cervix: a meta-analysis of randomized trials. *Archives of gynecology and obstetrics* 2019; 299: 1215-1231
350. Xiong YQ, Tan J, Liu YM et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in singletons and twin pregnancies: an update systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35: 100-109
351. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A et al. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 2317–2324
352. Cruz-Melguizo S, San-Frutos L, Martinez-Payo C et al. Cervical Pessary Compared With Vaginal Progesterone for Preventing Early Preterm Birth: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2018; 132: 907–915
353. Melcer Y, Kovo M, Maymon R et al. Arabin cervical pessary with vaginal progesterone versus vaginal progesterone for preventing preterm delivery. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2020; 33: 3439-3444
354. Kyvernitakis I, Maul H, Rath W et al. Position Paper of the Task Force for Obstetrics and Prenatal Medicine (AGG - Section Preterm Birth) on the Placement, Removal and Surveillance of the Arabin Cervical Pessary in Patients at Risk for Spontaneous Preterm Birth. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 1171-1175
355. Cai C, Vandermeer B, Khurana R et al. The impact of occupational activities during pregnancy on pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222: 224-238
356. Palmer KT, Bonzini M, Bonde JP et al. Pregnancy: occupational aspects of management: concise guidance. *Clin Med* 2013; 13: 75–79
357. van Melick MJ, van Beukering MD, Mol BW et al. Shift work, long working hours and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2014; 87: 835–849
358. Stylianou-Riga P, Kouis P, Kinni P et al. Maternal socioeconomic factors and the risk of premature birth and low birth weight in Cyprus: a case-control study. *Reproductive health* 2018; 15: 7
359. Takeuchi M, Rahman M, Ishiguro A et al. Long working hours and pregnancy complications: women physicians survey in Japan. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 245
360. Buen M, Amaral E, Souza RT et al. Maternal Work and Spontaneous Preterm Birth: A Multicenter Observational Study in Brazil. *Sci Rep* 2020; 10: 9684
361. Vrijkotte T, Brand T, Bonsel G. First trimester employment, working conditions and preterm birth: a prospective population-based cohort study. *Occup Environ Med* 2021; 78: 654-660
362. Lee LJ, Symanski E, Lupo PJ et al. Role of maternal occupational physical activity and psychosocial stressors on adverse birth outcomes. *Occup Environ Med* 2017; 74: 192–199
363. Kwegyir-Afful E, Lamminpaa R, Selander T et al. Manual handling of burdens as a predictor of birth outcome-a Finnish Birth Register Study. *Eur J Public Health* 2018: 1122–1126

364. Mocevic E, Svendsen SW, Jorgensen KT et al. Occupational lifting, fetal death and preterm birth: findings from the Danish National Birth Cohort using a job exposure matrix. *PLoS One* 2014; 9: e90550
365. Gesetz zum Schutz von Müttern bei der Arbeit, in der Ausbildung und im Studium. Retrieved 2018, from https://www.gesetze-im-internet.de/muschg_2018/.
366. Mutterschutz. Retrieved 8.7.2022, from https://www.seco.admin.ch/dam/seco/de/dokumente/Publikationen_Dienstleistungen/Publikatione_n_Formulare/Arbeit/Arbeitsbedingungen/Broschueren/broschuere_mutterschutz.pdf.download.pdf/broschuere_mutterschutz_2021.pdf.
367. Omar A. The Effect of Activity Restriction on Infant's Birth Weight and Gestational Age at Birth: PRAMS Data Analysis. *Can J Nurs Res* 2019; 51: 14-22
368. Grobman WA, Gilbert SA, Iams JD et al. Activity restriction among women with a short cervix. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 1181–1186
369. Levin HI, Sciscione A, Ananth CV et al. Activity restriction and risk of preterm delivery(). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 2136-2140
370. Sosa CG, Althabe F, Belizan JM et al. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: Cd003581
371. Hobel CJ, Ross MG, Bemis RL et al. The West Los Angeles Preterm Birth Prevention Project. I. Program impact on high-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 54–62
372. Elliott JP, Miller HS, Coleman S et al. A randomized multicenter study to determine the efficacy of activity restriction for preterm labor management in patients testing negative for fetal fibronectin. *J Perinatol* 2005; 25: 626–630
373. Bigelow CA, Factor SH, Miller M et al. Pilot Randomized Controlled Trial to Evaluate the Impact of Bed Rest on Maternal and Fetal Outcomes in Women with Preterm Premature Rupture of the Membranes. *Am J Perinatol* 2016; 33: 356–363
374. da Silva Lopes K, Takemoto Y, Ota E et al. Bed rest with and without hospitalisation in multiple pregnancy for improving perinatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017: CD012031
375. Lauder J, Sciscione A, Biggio J et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #50: The role of activity restriction in obstetric management: (Replaces Consult Number 33, August 2014). *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: B2-b10
376. McCarty-Singleton S, Sciscione AC. Maternal activity restriction in pregnancy and the prevention of preterm birth: an evidence-based review. *Clin Obstet Gynecol* 2014; 57: 616-627
377. RCOG Green-top Guideline No. 1b. Tocolysis for women in preterm labour. Retrieved 15.7.2022, from <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/preterm-labour-tocolytic-drugs-green-top-guideline-no-1b/>.
378. [Anonymous]. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e155-164
379. Nijman TA, van Vliet EO, Koullali B et al. Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21: 121–128

380. Gomez R, Romero R, Medina L et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 350–359
381. DeFranco EA, Lewis DF, Odibo AO. Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 233.e231-236
382. van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF et al. Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1185–1192
383. van Baaren GJ, Vis JY, Grobman WA et al. Cost-effectiveness analysis of cervical length measurement and fibronectin testing in women with threatened preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 436.e438
384. Lange TS, Roos C, Bloemenkamp KW et al. Impact of a randomized trial on maintenance tocolysis on length of hospital admission of women with threatened preterm labor in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 186: 8–11
385. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR et al. Tocolytic therapy: A meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 585–594
386. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e6226
387. de Heus R, Mol BW, Erwich JJ et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b744
388. Vogel JP, Oladapo OT, Manu A et al. New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth. *The Lancet Global health* 2015; 3: e589-590
389. Stelzl P, Kehl S, Oppelt P et al. Do obstetric units adhere to the evidence-based national guideline? A Germany-wide survey on the current practice of initial tocolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2022; 270: 133-138
390. Herzog S, Cunze T, Martin M et al. Pulsatile vs. continuous parenteral tocolysis: comparison of side effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 85: 199-204
391. Nonnenmacher A, Hopp H, Dudenhausen J. [Effectiveness and safety of atosiban vs. pulsatile administration of fenoterol in the treatment of preterm labour]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2009; 213: 201-206
392. Crowther CA, Brown J, Mckinlay CJD et al. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD001060
393. Sentilhes L, Senat MV, Ancel PY et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 210: 217–224
394. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 2011-2030
395. Shepherd E, Salam RA, Manhas D et al. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019; 16: e1002988

396. NICE Guideline. Preterm labour and birth 2015. from <http://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.
397. Khan K, Zamora J, Lamont RF et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 1030-1038
398. Stones W. Nifedipine for tocolysis. *The Lancet Global health* 2016; 4: e24
399. Leal-Júnior CC, Amorim MMR, Souza GFA et al. Effectiveness of an oral versus sublingual loading dose of nifedipine for tocolysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2020; 148: 310-315
400. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 959-961
401. Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126: 137-145
402. Yilmaz O, Göncü A. Effects of nifedipine on fetal cardiac function in preterm labor. *J Perinat Med* 2020; 48: 723-727
403. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1191-1199
404. van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2117-2124
405. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DNM et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD002255
406. Ali AA, Sayed AK, El Sherif L et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of atosiban versus nifedipine for inhibition of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145: 139-148
407. Nijman T, van Baaren GJ, van Vliet E et al. Cost effectiveness of nifedipine compared with atosiban in the treatment of threatened preterm birth (APOSTEL III trial). *BJOG* 2019; 126: 875-883
408. van Winden T, Klumper J, Kleinrouweler CE et al. Effects of tocolysis with nifedipine or atosiban on child outcome: follow-up of the APOSTEL III trial. *BJOG* 2020; 127: 1129-1137
409. Hammers AL, SanchezRamos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: A systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 505.e513
410. Dutta EH, Behnia F, Harirah H et al. Perinatal Outcomes after Short versus Prolonged Indomethacin for Tocolysis in Women with Preterm Labor. *Am J Perinatol* 2016; 33: 844-848
411. Doni D, Paterlini G, Locatelli A et al. Effects of antenatal indomethacin on ductus arteriosus early closure and on adverse outcomes in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33: 645-650
412. Turan OM, Driscoll C, Cetinkaya-Demir B et al. Prolonged early antenatal indomethacin exposure is safe for fetus and neonate(). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34: 167-176

413. Rovers JFJ, Thomissen IJC, Janssen LCE et al. The relationship between antenatal indomethacin as a tocolytic drug and neonatal outcomes: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34: 2945-2951
414. Brichta C, Hoppe KK, Lasarev MR et al. The effect of antenatal indomethacin on extremely preterm neonatal kidney function. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021: 1-8
415. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: Cd001992
416. Haas DM, Benjamin T, Sawyer R et al. Short-term tocolytics for preterm delivery - current perspectives. *International journal of women's health* 2014; 6: 343-349
417. CondeAgudelo A, Romero R. Transdermal nitroglycerin for the treatment of preterm labor: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 551.e518
418. Smith GN, Guo Y, Wen SW et al. Secondary analysis of the use of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 565.e566
419. Amorim MM, Lippo LA, Costa AA et al. [Transdermal nitroglycerin versus oral nifedipine administration for tocolysis: a randomized clinical trial]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009; 31: 552-558
420. Kashanian M, Zamen Z, Sheikhsari N. Comparison between nitroglycerin dermal patch and nifedipine for treatment of preterm labor: a randomized clinical trial. *J Perinatol* 2014; 34: 683-687
421. Schleussner E, Moller A, Gross W et al. Maternal and fetal side effects of tocolysis using transdermal nitroglycerin or intravenous fenoterol combined with magnesium sulfate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106: 14–19
422. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T et al. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: Cd006169
423. Kashanian M, Shirvani S, Sheikhsari N et al. A comparative study on the efficacy of nifedipine and indomethacin for prevention of preterm birth as monotherapy and combination therapy: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33: 3215-3220
424. Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo MC et al. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. *BJOG* 2015; 122: 80-91
425. Miyazaki C, Moreno Garcia R, Ota E et al. Tocolysis for inhibiting preterm birth in extremely preterm birth, multiple gestations and in growth-restricted fetuses: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive health* 2016; 13: 4
426. Medley N, Poljak B, Mammarella S et al. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. *BJOG* 2018; 125: 1361-1369
427. Morfaw F, Fundoh M, Bartoszko J et al. Using tocolysis in pregnant women with symptomatic placenta praevia does not significantly improve prenatal, perinatal, neonatal and maternal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2018; 7: 249
428. Verspyck E, de Vienne C, Muszynski C et al. Maintenance nifedipine therapy for preterm symptomatic placenta previa: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2017; 12: e0173717

429. Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012: CD003927
430. Naik Gaunekar N, Raman P, Bain E et al. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: Cd004071
431. van Vliet E, Dijkema GH, Schuit E et al. Nifedipine maintenance tocolysis and perinatal outcome: an individual participant data meta-analysis. *BJOG* 2016; 123: 1753-1760
432. Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD000940
433. Stelzl P, Kehl S, Rath W. Maintenance tocolysis: a reappraisal of clinical evidence. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300: 1189-1199
434. Briery CM, Klauser CK, Martin RW et al. The use of 17-hydroxy progesterone in women with arrested preterm labor: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 1892-1896
435. Noblot G, Audra P, Dargent D et al. The use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40: 203-209
436. Palacio M, Cobo T, Antolin E et al. Vaginal progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labour (PROMISE) study: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BJOG* 2016; 123: 1990-1999
437. Wood S, Rabi Y, Tang S et al. Progesterone in women with arrested premature labor, a report of a randomised clinical trial and updated meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 258
438. Palacio M, Ronzoni S, Sanchez-Ramos L et al. Progestogens as Maintenance Treatment in Arrested Preterm Labor: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 989-1000
439. Choudhary M, Suneja A, Vaid NB et al. Maintenance tocolysis with oral micronized progesterone for prevention of preterm birth after arrested preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 126: 60-63
440. Sharami SH, Zahiri Z, Shakiba M et al. Maintenance therapy by vaginal progesterone after threatened idiopathic preterm labor: A randomized placebo-controlled double-blind trial. *International Journal of Fertility and Sterility* 2010; 4: 45-50
441. Facchinetti F, Vergani P, Di Tommaso M et al. Progestogens for maintenance tocolysis in women with a short cervix. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 64-70
442. Eke AC, Chalaan T, Shukr G et al. A systematic review and meta-analysis of progestogen use for maintenance tocolysis after preterm labor in women with intact membranes. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 132: 11-16
443. Sirisangwon R, Phupong V. Vaginal Progesterone Supplementation in the Management of Preterm Labor: A Randomized Controlled Trial. *Maternal and child health journal* 2021; 25: 1102-1109
444. Kashanian M, KaramiAbd T, Sheikhsari N et al. Efficacy of daily rectal micronized progesterone for prevention of preterm delivery: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35: 122-128

445. Thongchan S, Phupong V. Oral dydrogesterone as an adjunctive therapy in the management of preterm labor: a randomized, double blinded, placebo-controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21: 90
446. Pratcorona L, Goya M, Merced C et al. Cervical pessary to reduce preterm birth <34 weeks of gestation after an episode of preterm labor and a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 99.e16
447. Hermans FJR, Schuit E, Bekker MN et al. Cervical Pessary After Arrested Preterm Labor: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2018; 132: 741-749
448. Mastantuoni E, Saccone G, Gragnano E et al. Cervical pessary in singleton gestations with arrested preterm labor: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021; 3: 100307
449. Flenady V, Hawley G, Stock OM et al. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: Cd000246
450. McGoldrick E, Stewart F, Parker R et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12: Cd004454
451. Ciapponi A, Klein K, Colaci D et al. Dexamethasone vs. betamethasone for preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. *American journal of obstetrics & gynecology MFM* 2021: 100312
452. Hofer OJ, McKinlay CJD, Tran T et al. Antenatal corticosteroids, maternal body mass index and infant morbidity within the ASTEROID trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020:
453. Jobe AH, Nitsos I, Pillow JJ et al. Betamethasone dose and formulation for induced lung maturation in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 611.e611-617
454. Schmidt AF, Kemp MW, Rittenschober-Böhm J et al. Low-dose betamethasone-acetate for fetal lung maturation in preterm sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 132.e131-132.e139
455. Schmitz T, Doret M, Sentilhes L et al. Dose reduction of antenatal betamethasone in women at risk of very preterm delivery (BETADOSE trial). *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224: S723
456. Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids for neonates born before 25 Weeks-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0176090
457. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M et al. Effects of repeat prenatal corticosteroids given to women at risk of preterm birth: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med* 2019; 16: e1002771
458. Braun T, Sloboda DM, Tutschek B et al. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 130: 64-69
459. Braun T, Weichert A, Gil HC et al. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration in twin pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 134: 329-335
460. Zephyrin LC, Hong KN, Wapner RJ et al. Gestational age-specific risks vs benefits of multicourse antenatal corticosteroids for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 330.e337
461. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 633-642

462. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE et al. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1913-1919
463. Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA pediatrics* 2013; 167: 1102-1110
464. Crowther CA, Anderson PJ, McKinlay CJ et al. Mid-Childhood Outcomes of Repeat Antenatal Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2016; 138: 0947. Epub 2016 Sep 0920
465. Rääkkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA* 2020; 323: 1924-1933
466. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE et al. Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics* 2022: e220483
467. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515–525
468. Norman M, Piedvache A, Borch K et al. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA pediatrics* 2017; 171: 678–686
469. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: Cd004454
470. Liebowitz M, Clyman RI. Antenatal Betamethasone: A Prolonged Time Interval from Administration to Delivery Is Associated with an Increased Incidence of Severe Intraventricular Hemorrhage in Infants Born before 28 Weeks Gestation. *J Pediatr* 2016; 177: 114-120.e111
471. Norberg H, Kowalski J, Marsal K et al. Timing of antenatal corticosteroid administration and survival in extremely preterm infants: a national population-based cohort study. *BJOG* 2017; 124: 1567-1574
472. Levin HI, Ananth CV, Benjamin-Boamah C et al. Clinical indication and timing of antenatal corticosteroid administration at a single centre. *BJOG* 2016; 123: 409-414
473. Matlac D, Jonassen S, Fortmann MI et al. A Question of Timing: 10-year Retrospective Analysis on the Use of Antenatal Steroids for Imminent Preterm Birth. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2021; 225: 493-498
474. Rahkonen L, Unkila-Kallio L, Nuutila M et al. Cervical length measurement and cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 testing in prediction of preterm birth in patients reporting uterine contractions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 901–908
475. Nikolova T, Bayev O, Nikolova N et al. Evaluation of a novel placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) test to predict spontaneous preterm delivery. *J Perinat Med* 2014; 42: 473–477
476. Danti L, Prefumo F, Lojaco A et al. The combination of short cervical length and pHIGFBP-1 in the prediction of preterm delivery in symptomatic women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 1262-1266
477. Cekmez Y, Kiran G, Haberal ET et al. Use of cervicovaginal PAMG-1 protein as a predictor of delivery within seven days in pregnancies at risk of premature birth. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 246

478. Richards DS, Wong LF, Esplin MS et al. Anticipatory Corticosteroid Administration to Asymptomatic Women with a Short Cervix. *Am J Perinatol* 2018; 35: 397-404
479. Zork N, Gulersen M, Mardy A et al. The utility of fetal fibronectin in asymptomatic singleton and twin pregnancies with a cervical length ≤ 10 mm. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33: 2865-2871
480. Magro-Malosso E, Seravalli V, Cozzolino M et al. Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin in symptomatic and asymptomatic women with cervical length ≤ 20 mm. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 294-297
481. Khandelwal M, Chang E, Hansen C et al. Betamethasone dosing interval: 12 or 24 hours apart? A randomized, noninferiority open trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 201.211
482. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: Cd000065
483. GyamfiBannerman C, Thom EA, Blackwell SC et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016; 374: 1311–1320
484. [Anonymous]. Antenatal dexamethasone for late preterm birth: A multi-centre, two-arm, parallel, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *EClinicalMedicine* 2022; 44: 101285
485. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005; 331: 662
486. Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE et al. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F195-200
487. Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids for impending late preterm (34-36+6 weeks) deliveries-A systematic review and meta-analysis of RCTs. *PLoS One* 2021; 16: e0248774
488. Pereira L, Cotter A, Gomez R et al. Expectant management compared with physical examination-indicated cerclage (EM-PEC) in selected women with a dilated cervix at 14(0/7)-25(6/7) weeks: results from the EM-PEC international cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 483.e488
489. Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G et al. Physical Examination-Indicated Cerclage. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 125–135
490. Namouz S, Porat S, Okun N et al. Emergency cerclage: literature review. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68: 379–388
491. Chatzakis C, Efthymiou A, Sotiriadis A et al. Emergency cerclage in singleton pregnancies with painless cervical dilatation: A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 1444-1457
492. Abo-Yaqoub S, Mohammed AB, Saleh H. The effect of second trimester emergency cervical cerclage on perinatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1746-1749
493. Ventolini G, Genrich TJ, Roth J et al. Pregnancy outcome after placement of 'rescue' Shirodkar cerclage. *J Perinatol* 2009; 29: 276-279

494. Minakami H, Matsubara S, Izumi A et al. Emergency cervical cerclage: relation between its success, preoperative serum level of C-reactive protein and WBC count, and degree of cervical dilatation. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 157–161
495. Gupta M, Emary K, Impey L. Emergency cervical cerclage: predictors of success. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 670-674
496. Yip SK, Fung HY, Fung TY. Emergency cervical cerclage: a study between duration of cerclage in situ with gestation at cerclage, herniation of forewater, and cervical dilatation at presentation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 78: 63–67
497. Schorr SJ, Morales WJ. Obstetric management of incompetent cervix and bulging fetal membranes. *J Reprod Med* 1996; 41: 235-238
498. Weiner CP, Lee KY, Buhimschi CS et al. Proteomic biomarkers that predict the clinical success of rescue cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 710–718
499. Lee KY, Jun HA, Kim HB et al. Interleukin-6, but not relaxin, predicts outcome of rescue cerclage in women with cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 784–789
500. Park JC, Kim DJ, Kwak-Kim J. Upregulated amniotic fluid cytokines and chemokines in emergency cerclage with protruding membranes. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66: 310-319
501. Mays JK, Figueroa R, Shah J et al. Amniocentesis for selection before rescue cerclage. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 652–655
502. Miller ES, Grobman WA, Fonseca L et al. Indomethacin and antibiotics in examination-indicated cerclage: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1311–1316
503. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020 Neonatologie
Retrieved 27.5.2022, from
https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/neo/QSKH_NEO_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf.
504. Volpe J. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia; 1995
505. Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Rev* 1999; 30: 107–134
506. Berger R, Garnier Y, Jensen A. Perinatal brain damage: Underlying mechanisms and neuroprotective strategies. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9: 319–328
507. Wu YW, Colford JM, Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1417–1424
508. Shatrov JG, Birch SC, Lam LT et al. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 387–392
509. Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW et al. Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis. *Pediatrics* 2014; 134: 444
510. Hüning B, Storbeck T, Bruns N et al. Relationship between brain function (aEEG) and brain structure (MRI) and their predictive value for neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Eur J Pediatr* 2018; 177: 1181–1189

511. Pascal A, Govaert P, Oostra A et al. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60: 342–355
512. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S et al. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 2012; 345: e7976
513. Sellier E, Platt MJ, Andersen GL et al. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58: 85–92
514. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD004661
515. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med* 2017; 14: e1002398
516. Shepherd E, Salam RA, Middleton P et al. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: Cd012077
517. [Anonymous]. Committee Opinion No 652: Magnesium Sulfate Use in Obstetrics. *Obstet Gynecol* 2016; 127: e52-e53
518. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB et al. Magnesium sulphate for foetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG* 2020:
519. Blauert C, Garnier Y, Berger R. Geburtshilfe. Neuroprotektion durch Magnesium - Ein Überblick. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2011; 71: 79–82
520. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008; 359: 895-905
521. Wolf HT, Brok J, Henriksen TB et al. Antenatal magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy in infants born preterm: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre trial. *BJOG* 2020:
522. Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R et al. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. *JAMA* 2014; 312: 1105-1113
523. Chollat C, Enser M, Houivet E et al. School-age outcomes following a randomized controlled trial of magnesium sulfate for neuroprotection of preterm infants. *J Pediatr* 2014; 165: 400.e403
524. CondeAgudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 595–609
525. Cahill AG, Caughey AB. Magnesium for neuroprophylaxis: fact or fiction? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 590–594
526. Turitz AL, Too GT, Gyamfi-Bannerman C. Proximity of magnesium exposure to delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 508.e506

527. Ow LL, Kennedy A, McCarthy EA et al. Feasibility of implementing magnesium sulphate for neuroprotection in a tertiary obstetric unit. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012; 52: 356-360
528. Expertenbrief No 66 - Magnesiumsulfat zur fetalen Neuroprotektion bei drohender Frühgeburt. Retrieved 8.7.2022, from https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/66_Magnesiumsulfat_zur_fetalen_Neuroprotektion.pdf.
529. Hofmeyr GJ, Bolton KD, Bowen DC et al. Periventricular/intraventricular haemorrhage and umbilical cord clamping. Findings and hypothesis. *S Afr Med J* 1988; 73: 104-106
530. Salmeen KE, Jelin AC, Thiet MP. Perinatal neuroprotection. *F1000prime reports* 2014; 6: 6
531. Backes CH, Rivera BK, Haque U et al. Placental transfusion strategies in very preterm neonates: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 47–56
532. [Anonymous]. Committee Opinion No.543: Timing of umbilical cord clamping after birth. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1522–1526
533. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A et al. Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2017; 377: 2445-2455
534. Robledo KP, Tarnow-Mordi WO, Rieger I et al. Effects of delayed versus immediate umbilical cord clamping in reducing death or major disability at 2 years corrected age among very preterm infants (APTS): a multicentre, randomised clinical trial. *The Lancet Child & adolescent health* 2022; 6: 150-157
535. Katheria A, Reister F, Essers J et al. Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *JAMA* 2019; 322: 1877-1886
536. Katheria AC, Szychowski JM, Essers J et al. Early Cardiac and Cerebral Hemodynamics with Umbilical Cord Milking Compared with Delayed Cord Clamping in Infants Born Preterm. *J Pediatr* 2020; 223: 51-56.e51
537. Jasani B, Torgalkar R, Ye XY et al. Association of Umbilical Cord Management Strategies With Outcomes of Preterm Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA pediatrics* 2021; 175: e210102
538. [Anonymous]. Delayed Umbilical Cord Clamping After Birth: ACOG Committee Opinion, Number 814. *Obstet Gynecol* 2020; 136: e100-e106
539. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD000078
540. Berger R, Papadopoulos G, Maul H. Entbindungsweg bei Frühgeburt - ein Update. *Der Frauenarzt* 2016; 57: 748–752
541. Jonas HA, Khalid N, Schwartz SM. The relationship between Caesarean section and neonatal mortality in very-low-birthweight infants born in Washington State, USA. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999; 13: 170–189
542. Lee HC, Gould JB. Survival rates and mode of delivery for vertex preterm neonates according to small- or appropriate-for-gestational-age status. *Pediatrics* 2006; 118: e1844

543. Muhuri PK, Macdorman MF, Menacker F. Method of delivery and neonatal mortality among very low birth weight infants in the United States. *Maternal and child health journal* 2006; 10: 47-53
544. Malloy MH. Impact of cesarean section on neonatal mortality rates among very preterm infants in the United States, 2000-2003. *Pediatrics* 2008; 122: 285-292
545. Jonas HA, Lumley JM. The effect of mode of delivery on neonatal mortality in very low birthweight infants born in Victoria, Australia: Caesarean section is associated with increased survival in breech-presenting, but not vertex-presenting, infants. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; 11: 181-199
546. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Lusky A et al. The relationship between delivery mode and mortality in very low birthweight singleton vertex-presenting infants. *BJOG* 2004; 111: 1365-1371
547. Wylie BJ, Davidson LL, Batra M et al. Method of delivery and neonatal outcome in very low-birthweight vertex-presenting fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 4
548. Ghi T, Maroni E, Arcangeli T et al. Mode of delivery in the preterm gestation and maternal and neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 1424-1428
549. Durie DE, Sciscione AC, Hoffman MK et al. Mode of delivery and outcomes in very low-birth-weight infants in the vertex presentation. *Am J Perinatol* 2011; 28: 195-200
550. Reddy UM, Zhang J, Sun L et al. Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 117.e118
551. Barzilay E, Gadot Y, Koren G. Safety of vaginal delivery in very low birthweight vertex singletons: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 3724-3729
552. Humberg A, Hartel C, Paul P et al. Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birth-weight infants: Observational data of the German Neonatal Network. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 212: 144-149
553. Jarde A, Feng YY, Viaje KA et al. Vaginal birth vs caesarean section for extremely preterm vertex infants: a systematic review and meta-analyses. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 301: 447-458
554. Gaudineau A, Lorthe E, Quere M et al. Planned delivery route and outcomes of cephalic singletons born spontaneously at 24-31 weeks' gestation: The EPIPAGE-2 cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 1682-1690
555. Wolf HT, Weber T, Schmidt S et al. Mode of delivery and adverse short- and long-term outcomes in vertex-presenting very preterm born infants: a European population-based prospective cohort study. *J Perinat Med* 2021; 49: 923-931
556. Zeitlin J, Durox M, Macfarlane A et al. Using Robson's Ten-Group Classification System for comparing caesarean section rates in Europe: an analysis of routine data from the Euro-Peristat study. *BJOG* 2021; 128: 1444-1453
557. Sandall J, Tribe RM, Avery L et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet* 2018; 392: 1349-1357
558. NICE Guideline. Caesarean section 2012. Retrieved 8.4.2020, from. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg132>.

559. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2018; 15: e1002494
560. O'Neill SM, Kearney PM, Kenny LC et al. Caesarean delivery and subsequent pregnancy interval: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 165
561. Marshall NE, Fu R, Guise JM. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 262.e268
562. Gurol-Urganci I, Bou-Antoun S, Lim CP et al. Impact of Caesarean section on subsequent fertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013; 28: 1943-1952
563. Masinter LM, Feinglass J, Grobman WA et al. Likelihood of continued childbearing after cesarean delivery in the United States. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 111–119
564. Radin RG, Mikkelsen EM, Rothman KJ et al. Brief Report: Cesarean Delivery and Subsequent Fecundability. *Epidemiology* 2016; 27: 889-893
565. Bergenhenegouwen L, Vlemmix F, Ensing S et al. Preterm breech presentation: A comparison of intended vaginal and intended cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 1223–1230
566. Grabovac M, Karim JN, Isayama T et al. What is the safest mode of birth for extremely preterm breech singleton infants who are actively resuscitated? A systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2018; 125: 652-663
567. Lorthe E, Sentilhes L, Quere M et al. Planned delivery route of preterm breech singletons, and neonatal and 2-year outcomes: a population-based cohort study. *BJOG* 2019; 126: 73-82
568. Hunter T, Shah J, Synnes A et al. Neonatal outcomes of preterm twins according to mode of birth and presentation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 682-688
569. Hirsch L, Shah PS, Khurshid F et al. Mode of delivery and neonatal outcomes in extremely preterm Vertex/nonVertex twins. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224: 613 e611-613 e610
570. Sentilhes L, Lorthe E, Marchand-Martin L et al. Planned Mode of Delivery of Preterm Twins and Neonatal and 2-Year Outcomes. *Obstet Gynecol* 2019; 133: 71-80
571. Mol BW, Bergenhenegouwen L, Ensing S et al. The impact of mode of delivery on the outcome in very preterm twins. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33: 2089-2095
572. Landon MB, Lynch CD. Optimal timing and mode of delivery after cesarean with previous classical incision or myomectomy: a review of the data. *Semin Perinatol* 2011; 35: 257–261
573. Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2581-2589
574. Aberg K, Norman M, Ekeus C. Preterm birth by vacuum extraction and neonatal outcome: A population-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 42
575. Corcoran S, Daly N, Eogan M et al. How safe is preterm operative vaginal delivery and which is the instrument of choice? *J Perinat Med* 2013; 41: 57-60
576. Sepsis bei Neugeborenen-frühe Form-durch Streptokokken der Gruppe B, Prophylaxe. Retrieved 28.4.2019, from <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-020.html>.

577. [Anonymous]. Committee Opinion No. 797: Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: Correction. *Obstet Gynecol* 2020; 135: 978-979
578. Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Retrieved 28.4.2019, from https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Neo_Rili.pdf?blob=publicationFile.
579. Ergänzende Empfehlung (2011) zur „Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g“ (2007). Retrieved 28.4.2019, from https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/02_12.pdf?blob=publicationFile.
580. Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Retrieved 28.4.2019, from https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/42_13.pdf?blob=publicationFile.
581. Richtlinie Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene, Stand: Inkrafttreten 01.01.2018 des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 SGBV in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V. Retrieved 28.4.2019, from https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1487/QFR-RL_2017-10-19_iK-2018-01-01.pdf.
582. Destatis: Todesursachen. Retrieved 28.4.2019, from <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>.
583. Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. Retrieved 20.7.2021, from https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Sterbebegleitung_17022_011.pdf.
584. Bundesverband "Das frühgeborene Kind" e.V. Leitsätze für Palliativversorgung und Trauerbegleitung in der Peri- und Neonatologie. Retrieved 28.4.2019, from <https://www.fruehgeborene.de/fuer-fachleute/palliativversorgung-und-trauerbegleitung>.
585. AQUA – Institut. Retrieved 12.10.2021, from https://sqq.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GEBH_2014.pdf.
586. Morikawa M, Yamada T, Sato S et al. Contribution of twin-to-twin transfusion syndrome to preterm birth among monochorionic diamniotic and dichorionic diamniotic twin pregnancies. *J Perinat Med* 2011; 39: 557–561
587. Hamilton BE, Hoyert DL, Martin JA et al. Annual summary of vital statistics: 2010-2011. *Pediatrics* 2013; 131: 548–558
588. Murray SR, Stock SJ, Cowan S et al. Spontaneous preterm birth prevention in multiple pregnancy. *The obstetrician & gynaecologist : the journal for continuing professional development from the Royal College of Obstetricians & Gynaecologists* 2018; 20: 57-63
589. Rebarber A, Roman AS, Istwan N et al. Prophylactic cerclage in the management of triplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1193–1196

590. Combs CA, Schuit E, Caritis SN et al. 17-Hydroxyprogesterone caproate in triplet pregnancy: An individual patient data meta-analysis. *BJOG* 2016; 123: 682–690
591. Liem S, Schuit E, Hegeman M et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1341-1349
592. Tajik P, Monfrance M, van 't Hooft J et al. A multivariable model to guide the decision for pessary placement to prevent preterm birth in women with a multiple pregnancy: a secondary analysis of the ProTWIN trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 48-55
593. Dodd JM, Grivell RM, O'Brien CM et al. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; 10: CD012024
594. Serra V, Perales A, Meseguer J et al. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2013; 120: 50–57
595. Rehal A, Benkő Z, De Paco Matallana C et al. Early vaginal progesterone versus Placebo in Twin Pregnancies for prevention of spontaneous preterm birth (EVENTS): A randomised double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 2020:
596. Aboulghar MM, El-Faissal Y, Kamel A et al. The effect of early administration of rectal progesterone in IVF/ICSI twin pregnancies on the preterm birth rate: a randomized trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20: 351
597. Brizot ML, Hernandez W, Liao AW et al. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 82.e89
598. Rode L, Klein K, Nicolaides KH et al. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 272-280
599. Rust OA, Atlas RO, Reed J et al. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1098–1105
600. Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1311–1317
601. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P et al. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1106–1112
602. Saccone G, Rust O, Althuisius S et al. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 352–358
603. Roman A, Rochelson B, Martinelli P et al. Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 to 24 weeks of gestation: retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 98.e11
604. Li C, Shen J, Hua K. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 543-557.e541

605. Goya M, La Calle Md, Pratcorona L et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: A multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 145–152
606. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 3.e9
607. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 2918-2925
608. Dang VQ, Nguyen LK, He YTN et al. Cervical pessary versus vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in women with a twin pregnancy and a cervix <38 mm: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 603–604
609. Norman JE, Norrie J, MacLennan G et al. Evaluation of the Arabin cervical pessary for prevention of preterm birth in women with a twin pregnancy and short cervix (STOPPIT-2): An open-label randomised trial and updated meta-analysis. *PLoS medicine* 2021; 18: e1003506
610. Merced C, Goya M, Pratcorona L et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with maternal short cervix after an episode of threatened preterm labor: randomised controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 55.e51-55.e14
611. Di Tommaso M, Seravalli V, Arduino S et al. Arabin cervical pessary to prevent preterm birth in twin pregnancies with short cervix. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36: 715–718
612. Fox NS, Gupta S, LamRachlin J et al. Cervical pessary and vaginal progesterone in twin pregnancies with a short cervix. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 625–630
613. Rebarber A, Bender S, Silverstein M et al. Outcomes of emergency or physical examination-indicated cerclage in twin pregnancies compared to singleton pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 173: 43–47
614. Miller ES, Rajan PV, Grobman WA. Outcomes after physical examination-indicated cerclage in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 46.e41-45
615. Roman A, Rochelson B, Fox NS et al. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 788.e786
616. Park JY, Cho SH, Jeon SJ et al. Outcomes of physical examination-indicated cerclage in twin pregnancies with acute cervical insufficiency compared to singleton pregnancies. *J Perinat Med* 2018; 46: 845–852
617. Roman A, Zork N, Haeri S et al. Physical examination-indicated cerclage in twin pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: 902.e901-902.e911
618. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32: 411–428
619. Heyden. JLvD. Preterm prelabor rupture of membranes: different gestational ages, different problems, Thesis 2014. 2014:
620. BirkedalHansen H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol* 1995; 7: 728–735

621. Parry S, Strauss JF, 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338: 663-670
622. Kumar D, Moore RM, Mercer BM et al. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta* 2016; 42: 59–73
623. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1216–1221
624. Asrat T, Lewis DF, Garite TJ et al. Rate of recurrence of preterm premature rupture of membranes in consecutive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1111–1115
625. Ramsauer B, Vidaeff AC, Hosli I et al. The diagnosis of rupture of fetal membranes (ROM): a meta-analysis. *J Perinat Med* 2013; 41: 233–240
626. Palacio M, Kuhnert M, Berger R et al. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 183
627. Munson LA, Graham A, Koos BJ et al. Is there a need for digital examination in patients with spontaneous rupture of the membranes? *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 562–563
628. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1003–1007
629. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997; 278: 989–995
630. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A et al. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 1051-1056
631. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM et al. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 937–939
632. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: Cd001058
633. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: Cd001058
634. Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 539–545
635. Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 471–479
636. Major CA, Veciana Md, Lewis DF et al. Preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae: is there an association between these pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 672–676

637. Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N et al. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: Risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 71–77
638. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ et al. Preterm premature rupture of the membranes: a risk factor for the development of abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1235–1238
639. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD et al. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 372.e376
640. Lewis DF, Robichaux AG, Jaekle RK et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes and nonvertex presentation: what are the risks? *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 6
641. Higgins RD, Saade G, Polin RA et al. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 426–436
642. Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ et al. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis* 1982; 145: 1–8
643. Silver RK, Gibbs RS, Castillo M. Effect of amniotic fluid bacteria on the course of labor in nulliparous women at term. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 587–592
644. Blanco JD, Gibbs RS, Malherbe H et al. A controlled study of genital mycoplasmas in amniotic fluid from patients with intra-amniotic infection. *J Infect Dis* 1983; 147: 650–653
645. Gibbs RS, Blanco JD, St. Clair PJ et al. *Mycoplasma hominis* and intrauterine infection in late pregnancy. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 303–306
646. Gibbs RS, Blanco JD, Lipscomb K et al. Asymptomatic parturient women with high-virulence bacteria in the amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 650–654
647. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 211–216
648. Mark SP, Croughan-Minihane MS, Kilpatrick SJ. Chorioamnionitis and uterine function. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 909–912
649. Satin AJ, Maberry MC, Leveno KJ et al. Chorioamnionitis: a harbinger of dystocia. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 913–915
650. Newton ER, Schroeder BC, Knape KG et al. Epidural analgesia and uterine function. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 749–755
651. Hauth JC, Gilstrap LC, Hankins GDV et al. Term maternal and neonatal complications of acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 59–62
652. Edwards SE, Grobman WA, Lappen JR et al. Modified obstetric early warning scoring systems (MOEWS): Validating the diagnostic performance for severe sepsis in women with chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 536.e538
653. Gomez R, Romero R, Ghezzi F et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194–202

654. Pappas A, Kendrick DE, Shankaran S et al. Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates. *JAMA pediatrics* 2014; 168: 137–147
655. Hofer N, Kothari R, Morris N et al. The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 542.e511
656. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 230–240
657. van Teeffelen AS, van der Ham DP, Oei SG et al. The accuracy of clinical parameters in the prediction of perinatal pulmonary hypoplasia secondary to midtrimester prelabour rupture of fetal membranes: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 148: 3–12
658. Rotschild A, Ling EW, Puterman ML et al. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 46–52
659. van Teeffelen AS, Van Der Heijden J, Oei SG et al. Accuracy of imaging parameters in the prediction of lethal pulmonary hypoplasia secondary to mid-trimester prelabor rupture of fetal membranes: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 495–499
660. Blott M, Greenough A. Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1146–1150
661. Obstetric-Care-Consensus. Obstetric Care Consensus No. 6 Summary: Perivable Birth. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 926–928
662. Devlieger R, Millar LK, BryantGreenwood G et al. Fetal membrane healing after spontaneous and iatrogenic membrane rupture: A review of current evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1512–1520
663. Ibirogba ER, Shazly SA, Narang K et al. Interventional resealing of preterm premature rupture of the membranes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021: 1-15
664. Maged AM, Kamel HH, Sanad AS et al. The value of amniopatch in pregnancies associated with spontaneous preterm premature rupture of fetal membranes: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34: 267-273
665. Crowley AE, Grivell RM, Dodd JM. Sealing procedures for preterm prelabour rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016: CD010218
666. Bond DM, Middleton P, Levett KM et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017: CD004735
667. Al-Mandeel H, Alhindi MY, Sauve R. Effects of intentional delivery on maternal and neonatal outcomes in pregnancies with preterm prelabour rupture of membranes between 28 and 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 83–89
668. ACOG-Practice-Bulletin. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol* 2018; 131: e14
669. Navathe R, Schoen CN, Heidari P et al. Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 144.e141-144.e148

670. Chatzakis C, Papatheodorou S, Sarafidis K et al. Effect on perinatal outcome of prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes: network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55: 20-31
671. Seaman RD, Kopkin RH, Turrentine MA. Erythromycin vs azithromycin for treatment of preterm prelabor rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226: 794-801.e791
672. Kacerovsky M, Romero R, Stepan M et al. Antibiotic administration reduces the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: 114.e111-114.e120
673. Wolf MF, Sgayer I, Miron D et al. A novel extended prophylactic antibiotic regimen in preterm prelabor rupture of membranes: A randomized trial. *Int J Infect Dis* 2020; 96: 254-259
674. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J et al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: Cd007062
675. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 339–354
676. Kunze M, Klar M, Morfeld CA et al. Cytokines in noninvasively obtained amniotic fluid as predictors of fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 96.e98
677. Musilova I, Kacerovsky M, Stepan M et al. Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLoS One* 2017; 12: e0182731
678. Lewis DF, Adair CD, Weeks JW et al. A randomized clinical trial of daily nonstress testing versus biophysical profile in the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1495–1499
679. Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 438–445
680. Leo MV, Skurnick JH, Ganesh VV et al. Clinical chorioamnionitis is not predicted by umbilical artery Doppler velocimetry in patients with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 916–918
681. Abramowicz JS, Sherer DM, Warsof SL et al. Fetoplacental and uteroplacental Doppler blood flow velocity analysis in premature rupture of membranes. *Am J Perinatol* 1992; 9: 353–356
682. Carroll SG, Papaioannou S, Nicolaidis KH. Doppler studies of the placental and fetal circulation in pregnancies with preterm prelabor amniorrhexis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 184-188
683. Shinjo A, Otsuki K, Sawada M et al. Retrospective cohort study: a comparison of two different management strategies in patients with preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 337–345
684. Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG* 2005; 112 Suppl 1: 32-37
685. Dudley J, Malcolm G, Ellwood D. Amniocentesis in the management of preterm premature rupture of the membranes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31: 331–336

686. Kacerovsky M, Musilova I, Hornychova H et al. Bedside assessment of amniotic fluid interleukin-6 in preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 385.e389
687. Musilova I, Bestvina T, Hudeckova M et al. Vaginal fluid interleukin-6 concentrations as a point-of-care test is of value in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 619.e612
688. Kim HJ, Park KH, Kim YM et al. A protein microarray analysis of amniotic fluid proteins for the prediction of spontaneous preterm delivery in women with preterm premature rupture of membranes at 23 to 30 weeks of gestation. *PLoS One* 2020; 15: e0244720
689. Hofmeyr GJ, Eke AC, Lawrie TA. Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: Cd000942
690. Hofmeyr GJ, Kiiza JA. Amnioinfusion for chorioamnionitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016: Cd011622
691. Tchirikov M, Ocker R, Seliger G et al. Treatment of mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM) with multi-resistant bacteria-colonized anhydramnion with continuous amnioinfusion and meropenem: a case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2021: 1-8
692. Gilstrap LC, Cox SM. Acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16: 373–379
693. Raju TN. Moderately preterm, late preterm and early term infants: research needs. *Clin Perinatol* 2013; 40: 791–797
694. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010; 304: 419–425
695. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 444-452
696. van der Ham DP, Vijgen SM, Nijhuis JG et al. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2012; 9: e1001208
697. van der Ham DP, van der Heyden JL, Opmeer BC et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 276.e271-210
698. Vijgen SM, van der Ham DP, Bijlenga D et al. Economic analysis comparing induction of labor and expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks (PPROMEXIL trial). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 374–381
699. Quist-Nelson J, de Ruigh AA, Seidler AL et al. Immediate Delivery Compared With Expectant Management in Late Preterm Prelabor Rupture of Membranes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2018; 131: 269-279
700. Tajik P, van der Ham DP, Zafarmand MH et al. Using vaginal Group B Streptococcus colonisation in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPROMEXIL trials. *BJOG* 2014; 121: 1263-1272; discussion 1273

701. Schmitz T, Sentilhes L, Lortie E et al. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 236: 1-6
702. ACOG-Practice-Bulletin. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 217. *Obstet Gynecol* 2020; 135: 739-743
703. Gemeinsamer Bundesausschuss: Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen (Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene). Retrieved 8.4.2020, from https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2353/2015-09-17_QFR-RL_Aenderung-Anlagen2-3_BAnz.pdf.
704. Kissgen R, Carlitscheck J, Rapp C et al. Psychosocial care in institutional neonatology in Germany: a quantitative-empirical inventory from the medical professionals' perspective. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2012; 216: 259–268
705. Shapiro GD, Fraser WD, Frasch MG et al. Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms. *J Perinat Med* 2013; 41: 631–645
706. Rauchfuss M, Maier B. Biopsychosocial predictors of preterm delivery. *J Perinat Med* 2011; 39: 515–521
707. Shapiro GD, Seguin JR, Muckle G et al. Previous pregnancy outcomes and subsequent pregnancy anxiety in a Quebec prospective cohort. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2017; 38: 121–132
708. Rose MS, Pana G, Premji S. Prenatal Maternal Anxiety as a Risk Factor for Preterm Birth and the Effects of Heterogeneity on This Relationship: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international* 2016; 2016: 8312158
709. Hobel CJ, Goldstein A, Barrett ES. Psychosocial stress and pregnancy outcome. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51: 333–348
710. Röhl S, Schücking B. Psychische Befindlichkeit und Frühgeburt _ Eine prospektive Studie bei Frauen mit stationär behandelter vorzeitiger Wehentätigkeit. *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie* 2005:
711. Rauchfuß M, Gauger U. Vorzeitige Wehen und Frühgeburt - eine psychosomatische Störung? *Zentralbl Gynakol* 2003; 125: 167–178
712. Brisch KH. Prävention durch prä- und postnatale Psychotherapie: In: Brisch, Karl-Heinz; Hellbrügge, Theodor (Ed.), *Die Anfänge der Eltern-Kind-Bindung. Schwangerschaft, Geburt und*. 2007: 271–303
713. Wehkamp KH. Psychosoziale Ätiologie und psychosomatische Betreuung bei vorzeitigen Wehen. *Arch Gynecol Obstet* 1987; 242: 712–713
714. Mahler G, D. Grab, H. Kächele, R. Kreienberg und I. Zimmer. Geeignete Bewältigung bei drohender Frühgeburt – Expertenrating. In: Riecher-Rössler ARuA ed, *Psychische Erkrankungen bei Frauen – Psychiatrie und Psychosomatik in der Gynäkologie (Roderer)*. Regensburg; 2001: 226–232
715. Fisch S, Klapp C, Bergmann R et al. Psychosoziales Frühwarnsystem Babylotse Plus - Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit des Babylotse Plus Screeningbogens. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015: 219 - P201_214

716. Brisch KH, U. Barth, D. Grab, H. Kächele, R. Kreienberg, G. Mahler und G. Rühle. Psychotherapeutische Intensivbehandlung von Risikoschwangeren mit drohender Frühgeburt. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1997; 23: 186
717. Weschenfelder F, Bulgay-Mörschel M, Schleußner E. Einfluss der Progressiven Muskelrelaxation auf Geburt und Geburtserleben. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2011:
718. Rohde A. Rund um die Geburt eines Kindes - Depressionen, Ängste und andere psychische Probleme: Ein Ratgeber für Betroffene, Angehörige und ihr soziales Umfeld: Kohlhammer Verlag; 2004
719. Sommerlad S, Schulze S, Schermelleh-Engel K et al. Was triggert postpartale traumatische Belastungssymptome bei Patientinnen mit und ohne drohende Frühgeburt? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 229
720. Helle N, Barkmann C, Ehrhardt S et al. Postpartum posttraumatic and acute stress in mothers and fathers of infants with very low birth weight: Cross-sectional results from a controlled multicenter cohort study. *J Affect Disord* 2018; 235: 467–473
721. Frühgeborene: Für Familien. Retrieved 28.4.2019, from <https://www.fruehgeborene.de/fuer-familien>.
722. Frühe Hilfen. Retrieved 28.4.2019, from <https://www.fruehehilfen.de>.
723. Phillips C, Velji Z, Hanly C et al. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2017; 7: e015402
724. Hsieh TT, Chen SF, Shau WY et al. The impact of interpregnancy interval and previous preterm birth on the subsequent risk of preterm birth. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12: 202-207
725. Zhou SJ, Best K, Gibson R et al. Study protocol for a randomised controlled trial evaluating the effect of prenatal omega-3 LCPUFA supplementation to reduce the incidence of preterm birth: the ORIP trial. *BMJ open* 2017; 7: e018360
726. Chen CY, Chen CY, Liu CC et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce preterm labor by inhibiting trophoblast cathepsin S and inflammasome activation. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132: 2221-2239