

Risikobezogene Prävention der Frühgeburt in der ambulanten Versorgung

Richard Berger, Werner Rath, Harald Abele, Yves Garnier, Ruben-J. Kuon, Holger Maul

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Frühgeburtenrate liegt in Deutschland unverändert seit dem Jahr 2009 bei 8–9 %. Die Frühgeburt ist die häufigste Ursache der neonatalen Morbidität und Mortalität. Da eine kausale Therapie bisher nicht bekannt ist, kommt der risikobezogenen Prävention im ambulanten Bereich eine besondere Bedeutung zu.

Methode: Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in PubMed für den Zeitraum 2000–2019.

Ergebnisse: Klinische Risikofaktoren – vorwiegend in retrospektiven Kohortenstudien ermittelt – sind unter anderem vorangegangene Frühgeburt (adjustierte Odds Ratio [aOR]: 3,6), Mehrlingsschwangerschaften (relatives Risiko [RR]: 7,7), Nikotinkonsum (aOR: 1,7) und die verkürzte Cervix uteri < 25 mm im II. Trimenon (aOR: 6,9). Bei kurzer Zervix senkt vaginal appliziertes Progesteron die Frühgeburtenrate signifikant (22,5 versus 14,1 % < 33 Schwangerschaftswochen [SSW], RR: 0,62; 95%-Konfidenzintervall [0,47; 0,81]). Nikotinverzicht geht mit einer verminderten (aOR: 0,91; [0,88; 0,94]) Frühgeburtenrate einher, während Arbeitszeiten > 40 Stunden/Woche (aOR: 1,25; [1,01; 1,54]) und schweres Heben in der Schwangerschaft (Hazard Ratio [HR]: 1,43; [1,13; 1,80]) mit einer erhöhten Frühgeburtenrate verbunden sind. Körperliche Schonung oder Bettruhe sind bei drohender Frühgeburt nicht mit einer Senkung der Frühgeburtenrate assoziiert, sind aber mit Komplikationen wie zum Beispiel einem erhöhten Thromboembolierisiko belastet.

Schlussfolgerung: Die sorgfältige Erfassung und Ausschaltung beeinflussbarer Risikofaktoren zu Beginn der Schwangerenvorsorge durch den ambulant betreuenden Arzt kann zur Senkung der Frühgeburtenrate beitragen. Weitere Fortschritte sind durch die Entwicklung ursachenbezogener Therapiekonzepte (beispielsweise Umweltfaktoren, epigenetische Faktoren) zu erwarten.

Zitierweise

Berger R, Rath W, Abele H, Garnier Y, Kuon RJ, Maul H: Reducing the risk of preterm birth by ambulatory risk factor management. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: ■■■–■■■. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0■■■

Die Frühgeburt stellt bis heute eines der größten Probleme in der Geburtshilfe dar. Sie wird definiert als eine Geburt vor der Vollendung von 37 Schwangerschaftswochen (SSW). Die Frühgeburtenrate liegt in Europa zwischen 5,3 (Lettland) und 14,7 % (Zypern) (1). Sie betrug in Deutschland im Jahr 2009 9,38 % (2) und 2017 8,60 % (3), ist also nahezu unverändert hoch geblieben.

Frühgeburten sind zu 75 % an der perinatalen (≤ 7 Tage nach der Geburt) und zu 35 % an der neonatalen Mortalität (≤ 28 Tage nach der Geburt) beteiligt und für 16 % der kindlichen Todesfälle unter fünf Jahren verantwortlich (e1–e3). In Deutschland lag 2017 die perinatale Mortalität bei einer Geburt vor 28 SSW bei 33,4 % (N = 1 498), bei einer Geburt zwischen 28 und 31 SSW bei 8,0 % (N = 568) und bei einer Geburt zwischen 32 und 36 SSW bei 1,6 % (N = 891) (3).

Vor allem extrem Frühgeborene mit lebenslanger Behinderung stellen für betroffene Familien eine massive psychosoziale und für das Gesundheitssystem eine erhebliche finanzielle Belastung dar (4). Darüber hinaus gilt die Frühgeburt als einer der Hauptrisikofaktoren für „disability-adjusted life years“ (verlorene Jahre aufgrund von Krankheit, Behinderung oder frühem Tod) (5).

Diese Arbeit untersucht die Risikofaktoren und die Prävention der spontanen Frühgeburt bei Einlingschwangerschaften. Sie berücksichtigt besonders die ambulante Versorgung.

Methode

Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche der Jahre 2000 bis März 2019 in PubMed nach den Stichworten „preterm birth“, „preterm delivery“, „risk factors“, „prediction“ und „prevention“. Grundlegende Publikationen vor dem Jahr 2000 wurden einbezogen.

Epidemiologie/Risikofaktoren

Die sorgfältige Erfassung von Risikofaktoren spätestens zu Beginn der Schwangerenvorsorge ist Voraussetzung für eine individuelle Risikoabschätzung und Grundlage der Prävention. Dabei sollte die Vermeidung von beeinflussbaren Risikofaktoren, beispielsweise Rauchen, ungesunde Ernährung beziehungsweise Mangelernährung und starke berufliche Belastung in der Schwangerschaft besonders berücksichtigt werden. Die nachfolgend vorgestellten Studien beschreiben Risiken mit Odds Ratio (OR) oder relativem Risiko (RR). Wurde eine Adjustierung für konfundierende Faktoren

Marienhaus Klinikum St. Elisabeth, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Neuwied: Prof. Dr. med. Richard Berger

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Werner Rath

Universitätsklinikum Tübingen, Frauenklinik, Tübingen: Prof. Dr. med. Harald Abele

Klinikum Osnabrück GmbH, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Osnabrück: PD Dr. med. Dr. Yves Garnier

Universitätsklinikum Heidelberg, Frauenklinik, Heidelberg: PD Dr. med. Ruben-J. Kuon

Asklepios Kliniken Barmbek, Wandsbek und Nord-Heidberg, Frauenkliniken, Hamburg: PD Dr. med. Holger Maul

TABELLE 1

Risikofaktoren für eine Frühgeburt

Risikofaktoren			95%-KI	Quelle (Referenz)
Mehrlingsschwangerschaft	RR	7,7		Geburtenregister (11)
Zervixlänge < 25 mm zwischen 16–24 SSW	RR	6,9	[4,3; 11,1]	prospektive Kohortenstudie (6)
vaginale Blutung in der Spätschwangerschaft	aOR	5,6	[4,9; 6,6]	retrospektive Kohortenstudie (e4)
Präeklampsie	aOR	4,2	[4,1; 4,3]	retrospektive Kohortenstudie (12)
Schwangerschaftsintervall < 12 Monate	aOR	4,2	[3,0; 6,0]	retrospektive Kohortenstudie (e35)
Z. n. spontaner Frühgeburt	aOR	3,6	[3,2; 4,0]	retrospektive Kohortenstudie (e36)
Parodontitis	aRR	2,0	[1,2; 3,2]	prospektive Kohortenstudie (e37)
vaginale Blutung in der Frühschwangerschaft	aOR	1,9	[1,6; 2,2]	retrospektive Kohortenstudie (e4)
ungünstige sozioökonomische Lebensbedingungen	RII	1,75	[1,65; 1,86]	retrospektive Kohortenstudie (e38)
Schwangere < 18 Jahre	aOR	1,7	[1,02; 3,08]	retrospektive Kohortenstudie (e39)
Rauchen	aOR	1,7	[1,3; 2,2]	Fall-Kontroll-Studie (e40)
Z. n. Konisation	pRR	1,7	[1,24; 2,35]	Metaanalyse aus retrosp. Kohortenstudien (e41)
Mutter alleinstehend	aOR	1,61	[1,26; 2,07]	Fall-Kontroll-Studie (e42)
Z. n. medizinisch indizierter Frühgeburt	aOR	1,6	[1,3; 2,1]	retrospektive Kohortenstudie (e36)
Anämie	aOR	1,5	[1,1; 2,2]	retrospektive Kohortenstudie (e5)
bakterielle Vaginose	aOR	1,4	[1,1; 1,8]	prospektive Kohortenstudie (e6)
asymptomatische Bakteriurie	aOR	1,3	[1,0; 1,6]	retrospektive Kohortenstudie (e4)

95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; aOR, adjustierte Odds Ratio; aRR, adjustiertes relatives Risiko; pRR, gepooltes relatives Risiko; retrosp., retrospektiv; RII, „relative index of inequality“; RR, relatives Risiko; SSW, Schwangerschaftswoche; Z. n., Zustand nach

Der Buchstabe a (aOR, aRR) kennzeichnet die Adjustierung für konfundierende Faktoren.

OR: Verhältnis der erkrankten Personen mit (a) und ohne Risikofaktor (b) geteilt durch das Verhältnis der nicht erkrankten mit (c) und ohne Risikofaktor (d): $a \times d / b \times c$;

RR: Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten einer Erkrankung bei Personen mit Risikofaktor ($a/a+c$) versus einer Erkrankung bei denjenigen ohne Risikofaktor ($b/b+d$): $a \times (b+d) / b \times (a+c)$

vorgenommen, ist dies durch den Buchstaben „a“ gekennzeichnet (aOR, aRR).

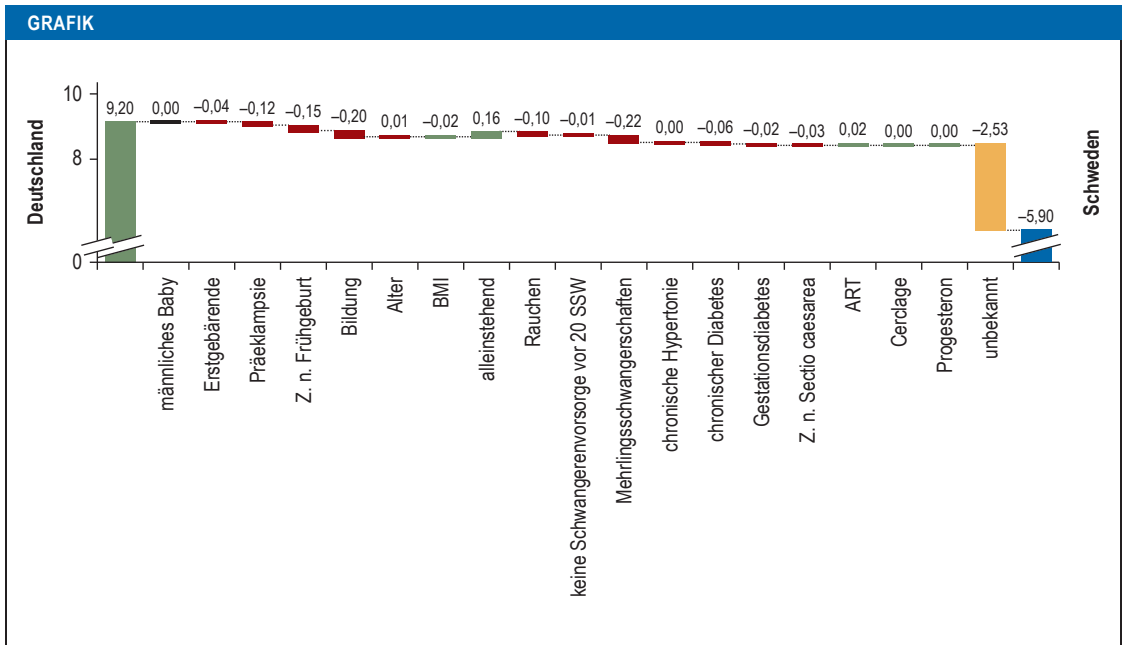
Die Länge der Cervix uteri kann vaginal sonografisch gemessen werden. Eine Verkürzung < 25 mm zwischen 16 und 24 SSW gilt als stärkster unabhängiger Risikofaktor für eine spontane Frühgeburt < 35 SSW bei Frauen ohne vorzeitige Wehen mit Einlingsschwangerschaft (RR: 6,9; 95%-Konfidenzintervall [4,3; 11,1]) (Tabelle 1) (6). Das Frühgeburtsrisiko liegt in diesen Fällen bei 25–30 %, bei Schwangeren mit vorangegangener spontaner Frühgeburt bei > 35 % (7) und bei einer sonografischen Zervixlänge < 15 mm sogar bei 50 % (6, 8).

Ein weiterer starker Risikofaktor für eine spontane Frühgeburt ist die vorangegangene spontane Frühgeburt (aOR: 3,6; [3,2; 4,0]) (Tabelle 1) (9). Abhängig von der Zahl vorausgegangener spontaner Frühgeburten und dem Zeitpunkt ihrer Manifestation beträgt das absolute Wiederholungsrisiko 30 %, bei zwei und mehr vorangegangenen Frühgeburten < 32+0 SSW sogar 57 % (10).

Weitere bedeutende Risikofaktoren sind vaginale Blutungen in der Spätschwangerschaft (etwa Placenta

praevia) und die Präeklampsie (Tabelle 1), bei denen die Schwangerschaft häufig vorzeitig aus medizinischen Gründen beendet wird. Diese iatrogene Frühgeburt (vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung aus medizinischen Gründen, meist eine Sectio caesarea, etwa wegen Präeklampsie) macht inzwischen 30–35 % aller Frühgeburten aus (e7).

Für die Beratung der Frauen bezüglich Folgeschwangerschaften ist die mehr als 4-fach erhöhte aOR für eine Frühgeburt bei einem Intervall zwischen zwei Schwangerschaften von < 12 Monaten von Bedeutung (9). Mehrlingsschwangerschaften sind mit einem 7,7-fach erhöhten RR für eine Frühgeburt (absolut bis zu 60 %) belastet. Ihr Anteil an der Gesamtfrühgeburtenrate beträgt 10–20 % (11). Dies ist vor allem bei der In-vitro-Fertilisation zu berücksichtigen, die mit einer gesteigerten Inzidenz an Mehrlingsschwangerschaften assoziiert ist (e8). Faktoren mit geringerem Frühgeburtsrisiko wie Nulliparität und männliches Geschlecht beeinflussen weniger das individuelle Risiko als die Gesamtfrühgeburtenrate in der Bevölkerung mit einem Anteil von 13–28 beziehungsweise 6–8 % (12). Bei einer Differenz der Frühgeburtenrate zwischen



Beitrag einzelner Risikofaktoren und klinischer Maßnahmen zur unterschiedlichen Frühgeburtenrate in Deutschland (9,2 %) und Schweden (5,9 %) (modifiziert nach [12])

ART, „assisted reproductive technology“; BMI, Body-Mass-Index; SSW, Schwangerschaftswoche; Z. n., Zustand nach

Deutschland und Schweden von 3,3 % ließ sich diese nur zu circa 25 % durch Unterschiede von bekannten Risikofaktoren erklären (*Grafik*). Hierzu gehören vor allem das höhere Bildungsniveau sowie die geringere Rate an Mehrlingsschwangerschaften in Schweden (12).

Um die Frühgeburtenrate signifikant zu senken, bedarf es weiterer intensiver Forschung zu den Ursachen der Frühgeburt mit dem Ziel, effektive, auf die Patientinnen bezogene Therapiekonzepte zu entwickeln.

Prävention Progesteron

Progesteron weist antiinflammatorische und immunmodulatorische Wirkungen an der feto-maternalen Grenzfläche auf, unter anderem hemmt es uterine Kontraktionen und die Produktion von Prostaglandinen, die die Wehen und die Zervixreifung induzieren (e9).

Zur Prävention der Frühgeburt werden natürliches Progesteron (vaginal oder oral, Dosierung meist 200 mg/Tag), in den USA 17-alpha Hydroxyprogesteron-caproat (intramuskulär 250 mg wöchentlich, in Deutschland nur über die internationale Apotheke erhältlich) eingesetzt. Ihre Anwendung gilt als Off-label-Use.

Eine aktuelle Metaanalyse individueller Patientendaten aus kontrolliert randomisierten Studien (RCT) zeigte bei Frauen mit asymptomatischer Einlingschwangerschaft und einer sonografischen Zervixverkürzung (≤ 25 mm) vor 24 + 0 SSW, die mit vaginalem Progesteron (Tagesdosis 90–200 mg) behan-

delt wurden, eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate vor 33 SSW (22,5 versus 14,1 %, RR: 0,62; [0,47; 0,81]) und ein verbessertes neonatales Behandlungsergebnis (13). Nach der AWMF-Leitlinie 015/025 „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ sollen diese Schwangeren täglich vaginal Progesteron (beispielsweise 200 mg Kapsel) bis 36+6 SSW erhalten (14).

Bei Schwangeren mit vorangegangener spontaner Frühgeburt stellt die Gabe von Progesteron (beginnend ab 16+0 SSW bis 36+0 SSW) bei uneinheitlicher Datenlage eine Einzelfallentscheidung dar (14).

Außer einem verstärkten vaginalen Fluor sind keine Nebenwirkungen unter vaginalem Progesteron bekannt. Die neurologische Entwicklung exponierter Kinder bis zum Alter von sechs Jahren wird nicht negativ beeinflusst (e10).

Zervixpessar

Die „invasive“ Zervixcerclage, bei der ein nichtresorbierbares Band um den Muttermund gelegt wird, bedarf in der Regel einer stationären Aufnahme und Anästhesie und ist mit bis zu 6 % peri(post)operativen Komplikationen (beispielsweise Infektionen) belastet (e11). Demgegenüber stellt die Einlage eines Zervixpessars eine nichtinvasive, ambulant durchführbare, komplikationsarme Option zur Prävention der Frühgeburt dar. Als Indikation gilt die sonografisch nachgewiesene Zervixverkürzung ≤ 25 mm im II. Trimenon.

Die Metaanalyse von Perez-Lopez et al. 2019 (15) evaluierte drei RCT (N = 1 612) mit definiertem Zielkriterium (Frühgeburtenrate < 34+0 SSW). Eingesch-

TABELLE 2

Metaanalysen zu Fischöl und mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren versus Placebo/keine Einnahme zur Prävention der Frühgeburt

Autor (Jahr)	RCT (N)	Schwangere (N)	Supplement	Frühgeburten < 37 SSW		Frühgeburten < 34 SSW
				abs. Risiko (%)	RR [95%-KI]	RR [95%-KI]
Salvig und Lamont (2011) (e21)	3	1 187	n-3-LCPUFA	8,9 vs. 16,3	0,62 [0,4; 0,93]	0,32 [0,09; 0,95]
Newberry et al. (2016) (e22)	7	k. A.	n-3-LCPUFA	k. A.	0,87 [0,66; 1,15]	k. A.
Kar et al. (2016) (e23)	9	5 980	n-3-LCPUFA	k. A.	0,83 [0,70; 0,98]	0,42 [0,27; 0,66]
Chen et al. (2016) (e24)	21	10 802	Fischöl	k. A.	0,90 [0,81; 1,00]	0,78 [0,64; 0,95]
Saccone et al. (2015) (e25)	9	3 854	n-3-LCPUFA	7,7 vs. 9,1	0,90 [0,72; 1,11]	k. A.
Middleton et al. (2018) (26)	70	19 927	n-3-LCPUFA Fischöl	11,9 vs. 13,4	0,89 [0,81; 0,97]	0,58 [0,44; 0,77]

abs., absolut; k. A., keine Angaben; n-3-LCPUFA, mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; RR (95%-KI), relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall); SSW, Schwangerschaftswoche

lassen wurden Schwangere (Einlingsschwangerschaften) mit sonografischer Zervixverkürzung ≤ 25 mm zwischen 18+0 SSW und 22+6 SSW mit Pessareinlage versus abwartendem Management. Allen drei RCT zufolge führte die Pessareinlage zu keiner signifikanten Senkung der Frühgeburtenrate vor 34+0 SSW (11,6 versus 18,4 %, wohl aber zu einer vor 37+0 SSW (20,8 versus 47,6 %, RR: 0,46; [0,28; 0,77]). Dies konnte in einer weiteren Metaanalyse 2019 nicht bestätigt werden (Frühgeburtenrate < 34 SSW: OR: 0,68; [0,2; 2,29]; Frühgeburtenrate < 37 SSW: OR: 0,36; [0,09; 1,48]) (16).

Bei einer Zervixlänge ≤ 25 mm vor 24 SSW war in einer kürzlich publizierten RCT die Einlage eines Zervixpessars der vaginalen Applikation von Progesteron zur Reduktion der Frühgeburtenrate vor 34 SSW nicht unterlegen (14 versus 14 %; „risk difference“: 0,11 %; [-8,85; -8,62]) (17). Die zusätzliche Gabe von vaginalem Progesteron verminderte im Vergleich zur alleinigen Anwendung des Pessars die Rate an Frühgeburten vor 34 beziehungsweise 37 SSW nicht (18). Häufigste Nebenwirkung der Pessareinlage ist der vermehrte vaginale Fluor bei circa 40 % der Schwangeren.

Die AWMF-Leitlinie 015/025 2019 (14) betrachtet aufgrund der widersprüchlichen Datenlage die Einlage eines Zervixpessars bei Frauen mit Einlingsschwangerschaften und vaginal-sonografisch nachgewiesener Zervixlänge ≤ 25 mm vor 34 SSW als Einzelfallentscheidung. Dies wird unseres Erachtens durch die anschließend publizierten Metaanalysen bestätigt (15, 16).

Bakterielle Vaginose

In der Schwangerschaft liegt die Prävalenz der bakteriellen Vaginose (BV) bei 7–22 % (e12). 50–75 % der BV verlaufen ohne klinische Beschwerden. Schwangere mit symptomatischer BV sollten aufgrund ihrer Beschwerden antibiotisch, zum Beispiel mit Clindamycin oral, behandelt werden (14).

Die BV ist ein weiterer Risikofaktor für eine Frühgeburt (Tabelle 1). Eine Cochrane-Analyse aus

dem Jahr 2013 (19) zeigte allerdings, dass eine Therapie mit Antibiotika die Frühgeburtenrate < 37+0 SSW nicht senkt (OR: 0,88; [0,71; 1,09]), auch nicht bei Behandlungsbeginn vor 20 SSW (OR: 0,85; [0,62; 1,17]) (20).

Wie eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie (PREMEVA) bei Schwangeren mit niedrigem Frühgeburtsrisiko ergab, führte ein systematisches Screening (N = 84 530) vor 14 SSW und die anschließende Behandlung der BV (n = 5 630) mit oralem Clindamycin (300 mg 2-mal täglich über vier Tage) zu keiner signifikanten Senkung der Rate an Spätaborten zwischen 16 und 21 SSW und an frühen Frühgeburten zwischen 22 und 32 SSW (0,8 versus 1,0 %; RR: 1,10; [0,53; 2,32], p = 0,82) sowie an spontanen Frühgeburten zwischen 32+0 und 36+6 SSW (4,6 versus 4,1 %; RR: 1,17; [0,81; 1,69], p = 0,40) (21).

Asymptomatische Bakteriurie

Die asymptomatische Bakteriurie (ABS), definiert als > 100 000 Keime/mL im Mittelstrahlurin ohne klinische Symptome, gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine Frühgeburt (e13). Ihre Prävalenz in der Schwangerschaft liegt zwischen 2 und 7 %, die einer Pyelonephritis bei 0,5 % (e14).

Nach einem Cochrane-Review aus dem Jahr 2015 (22) sowie einer systematischen Übersicht (23) geht ein Screening auf asymptomatische Bakteriurie mit einer verminderten Rate an Pyelonephritis einher (RR: 0,28; [0,15; 0,54]), führt aber zu keiner Senkung der Frühgeburtenrate < 37 SSW (RR: 8,70; [0,32; 240,07]).

Ähnlich verhält es sich mit der Therapie. Die Gabe von Antibiotika, beispielsweise Ampicillin oder Nitrofurantoin, ist im Vergleich zu Placebo/keine Therapie zwar mit einer reduzierten Inzidenz der Pyelonephritis assoziiert (RR: 0,24; [0,13 ;0,41]), nicht aber mit einer Verminderung der Frühgeburtenrate vor 37 SSW (RR: 0,57; [0,21; 1,56]). Diese Resultate ergaben sich unter Einschluss von vier Studien (n = 533), von denen drei zwischen 1960 und 1990 publiziert wurden (e15–e17).

TABELLE 3

Rauchen und Frühgeburtsrisiko

	Nichtraucherin		Nikotinverzicht vor der Konzeption		Nikotinverzicht nach dem I. Trimenon		Nikotinverzicht nach dem II. Trimenon		Kein Nikotinverzicht	
	N (%)	n (%)	aOR (95%-KI)	n (%)	aOR (95%-KI)	n (%)	aOR (95%-KI)	n (%)	aOR (95%-KI)	n (%)
Frühgeburt < 37 SSW	69 794 (10,01)	5 096 (9,55)	0,91 [0,88; 0,94]	2 477 (11,36)	1,02 [0,98; 1,07]	1 590 (18,07)	1,70 [1,60; 1,80]	18 053 (13,62)	1,21 [1,19; 1,24]	
Frühgeburt 20–27 SSW	4 230 (0,61)	312 (0,58)	0,87 [0,77; 0,98]	202 (0,93)	1,20 [1,03; 1,40]	n. a.		870 (0,66)	0,90 [0,83; 0,97]	
Frühgeburt 28–36 SSW	65 564 (9,40)	4 784 (8,97)	0,91 [0,88; 0,94]	2 275 (10,43)	1,01 [0,96; 1,05]		1 466 [1,37; 1,55]	17 183 (12,96)	1,24 [1,21; 1,26]	

modifiziert nach (27). Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Mosby-Elsevier-Verlags. aOR (95%-KI), adjustierte Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall); n. a., not available; SSW, Schwangerschaftswoche

Weder für ein routinemäßiges Screening auf ABS in der Schwangerschaft mittels Urinkultur noch für die Behandlung der ABS mittels Antibiotika ist die Evidenz hinsichtlich einer Reduktion der Frühgeburtenrate ausreichend (23) (e18). Dieses Ergebnis stimmt mit dem Abschlussbericht des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) 2015 zum Screening auf ABS überein (24).

Supplemente

Die Supplementation von Kalzium, Eisen mit und ohne Folsäure, Folsäure allein, Vitamin A, D, E sowie Multivitamin-Präparaten führte nach Cochrane-Analysen und systematischen Übersichten aus RCT zu keiner signifikanten Senkung der Frühgeburtenrate vor 37 SSW (25).

Fischöl und mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren (n-3-LCPUFA, Eicosapentaen[EPA]- und Docosahexaensäure [DHA]) wirken über verschiedene Mechanismen antiinflammatorisch (e19–e20) und wurden daraufhin untersucht, ob sie sich für die Prävention von Frühgeburten eignen. Der Tagesbedarf einer Schwangeren liegt bei 200 mg und wird durch den Verzehr von mehr als einer Mahlzeit fettreichen Fisches (circa 200 g) pro Woche erreicht (Cave: Quecksilberbelastung). In einigen (nicht allen) Multivitaminpräparaten sind 200 mg DHA enthalten. Da die Studien zu den Wirkungen von Fischöl und n-3-LCPUFA heterogen sind, beispielsweise in den Risikoprofilen für Frühgeburt, in den Dosierungen, beim Applikationsbeginn und in der Dauer der Anwendung, sind die Ergebnisse unterschiedlich (Tabelle 2) (26) (e21–e25).

Nach einem Cochrane-Review aus dem Jahr 2018 (26) kam es durch n-3-LCPUFA im Vergleich zu Placebo/keine Einnahme zu einer signifikanten Reduktion der Frühgeburtenrate vor 37 SSW und vor 34 SSW (Tabelle 2), allerdings war auch die Inzidenz an Terminüberschreitungen über 42 SSW hinaus von 1,6 auf 2,6 % erhöht (sechs RCT).

In Studien wurden mehrheitlich Dosierungen von 600–900 mg/Tag angegeben. Vorgeschlagen wurde, die Einnahme mit 12–20 SSW zu beginnen und sie bis zu 36 SSW oder bis zum Termin weiterzuführen (e19). Um verbindliche Empfehlungen abgeben zu können, sollten die Ergebnisse von zwei laufenden RCT in den USA und Australien abgewartet werden (N > 7 000), in denen die Gabe von n-3-LCPUFA versus Placebo oder „standard care“ (200 mg/Tag) prospektiv untersucht wird: ClinicalTrials.gov.NCT02626299 (e26); Australian/New Zealand Clinical Trial Registry Number 12613001142729 (e19).

Nikotinentzug

In den USA und in Europa setzen 5–25 % der Raucherinnen ihren Nikotinkonsum in der Schwangerschaft fort, am häufigsten Schwangere zwischen dem 20. und dem 25. Lebensjahr (e27, e28). Rauchen ist ein vermeidbarer, unabhängiger Risikofaktor für eine intrauterine Wachstumsrestriktion und Frühgeburt beziehungsweise extreme Frühgeburt < 28 SSW.

Das Frühgeburtsrisiko ist im Vergleich zu Nichtraucherinnen erhöht (OR: 1,7; [1,3; 2,2]) (9) und korreliert

über den gesamten Schwangerschaftsverlauf mit der Zahl der konsumierten Zigaretten (e29). Der Verzicht auf Nikotinkonsum im I. Trimenon ist im Vergleich zu Nichtraucherinnen nicht mit einer erhöhten Rate aller Frühgeburten < 37 SSW (27) (e30), aber mit einer 20-prozentigen Steigerung < 28 SSW assoziiert (0,61 versus 0,93 %, aOR: 1,20; [1,03; 1,40]) (Tabelle 3) (27). Nikotinverzicht nach dem II. Trimenon oder Nikotinkonsum während der gesamten Schwangerschaft gehen mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburten < 37 SSW einher (27) (e30), auch bei Schwangeren mit vorangegangener Frühgeburt (e31).

Passives Rauchen ist mit einer Erhöhung der Frühgeburtenrate um 36 % assoziiert (OR: 1,20; [1,07; 1,32]) (28). In psychosozialen Interventionsprogrammen konnte ein erhöhter Anteil an Schwangeren, die auf Nikotin verzichteten, und eine verminderte Rate an Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht beobachtet werden. Der Einfluss auf die Frühgeburtenrate ist unklar (e32). Gesetzliche Maßnahmen wie Rauchverbot oder Tabakbesteuerung gingen in den USA und einigen europäischen Ländern mit einer Reduktion der Frühgeburtenrate einher (e33). Eine kanadische Studie konnte nachweisen, dass die Anwendung von Nikotinplastern in der Schwangerschaft mit einer verminderten Frühgeburtenrate vor 37 SSW assoziiert ist (aOR: 0,21; [0,13; 0,34]) (29).

Arbeitsbelastung, körperliche Schonung, Bettruhe

Die Arbeitszeiten und Tätigkeiten Schwangerer sind im Mutterschutzgesetz geregelt. Bei gesunden Frauen mit Einlingsschwangerschaften sind lange Arbeitszeiten (> 40 Stunden/Woche) mit einem gering erhöhten Risiko für eine Frühgeburt < 37 SSW verbunden (aOR: 1,25; [1,01; 1,54]) (30, 31).

Nach einer japanischen Studie war bei schwangeren Ärztinnen im I. Trimenon mit Arbeitszeiten > 51–70 Stunden/Woche das Frühgeburtsrisiko 2,5-fach (aOR: 2,5; [1,2; 5,2]) und bei Arbeitszeiten > 71 Stunden/Woche 4,2-fach erhöht (aOR: 4,2; [1,0; 9,1]) (32). Bei Schichtarbeit und langem Stehen (> 6 Stunden/Tag) war kein erhöhtes Frühgeburtsrisiko festzustellen (30, 31). Schweres Heben oder Tragen in der Schwangerschaft war abhängig von der Belastung (≤ 200 kg/Tag) mit einer 1,4-fachen Steigerung der Frühgeburtenrate assoziiert (HR: 1,43; [1,13; 1,80]) (33).

In einer systematischen Übersicht aus dem Jahr 2014 (34) und in nachfolgenden Studien fand sich bei körperlicher Schonung keine Reduktion der Frühgeburtenrate. In zwei Untersuchungen bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt wurde sogar eine um das 2,1- bis 2,4-fach erhöhte Rate an Frühgeburten < 34 SSW beziehungsweise < 37 SSW (aOR: 2,37; [1,60; 3,53]) (35, 36) festgestellt.

In Deutschland gibt es das individuelle Beschäftigungsverbot, ausgesprochen durch den betreuenden Arzt und das generelle Beschäftigungsverbot, veranlasst durch den Arbeitgeber. Untersuchungen zum Einfluss dieser Maßnahmen auf die Frühgeburtenrate sind uns nicht bekannt.

Für die Verordnung von Bettruhe bei Schwangeren

Kernaussagen

- Die Frühgeburtenrate liegt in Deutschland seit mehr als zehn Jahren nahezu unverändert zwischen 8 und 9 %.
- Die sorgfältige Erfassung von Risikofaktoren zu Beginn der Schwangerenvorsorge ist Voraussetzung für eine individuelle Risikoeinschätzung und Grundlage der Prävention.
- Geeignete Maßnahmen zur Verminderung des Frühgeburttrisikos im ambulanten Versorgungssektor sind die vaginale Anwendung von Progesteron bei verkürzter Zervix im II. Trimenon, Nikotinverzicht bei Raucherinnen und die Vermeidung langer und schwerer körperlicher Arbeit während der Schwangerschaft.
- Bei gesunden Schwangeren mit drohender Frühgeburt sind körperliche Schonung oder Bettruhe keine evidenzbasierten Maßnahmen zur Vermeidung der Frühgeburt.
- Die Entwicklung ursachenbezogener Therapien sollte das Ziel künftiger Forschung sein, um die Frühgeburtenrate effektiv zu senken.

mit drohender Frühgeburt gibt es keine Evidenz (37); zwei RCT zufolge senkte häusliche Bettruhe die Rate an Frühgeburten vor 37 SSW nicht, sondern war mit erhöhten Risiken belastet, beispielsweise Thromboembolien, Verlust an Muskelmasse, Gewichtsverlust sowie psychischen Folgen wie Angst und Depressionen (34). Im Einzelfall, beispielsweise bei Fruchtblasenprolaps oder blutender Placenta praevia, kann Bettruhe sinnvoll sein.

Präventionsprogramme

Aus einer systematischen Übersicht aus dem Jahr 2011 ergab sich keine Evidenz für die flächendeckende Einführung von Präventionsprogrammen (38). Zwei Metaanalysen zeigten keine oder nur eine gering signifikante Senkung der Frühgeburtenrate < 37 SSW im Zusammenhang mit Präventionsprogrammen, zum Beispiel Vorsorgeuntersuchungen durch spezialisierte Geburtshelfer, im Vergleich zu „standard care“ (39, e34).

Mit der Einführung eines multimodalen Präventionsprogramms, zu dem unter anderem die Aufklärung und Schulung von Schwangeren und Ärzten oder die Zuweisung von Risikoschwangeren in ein spezialisiertes Perinatalzentrum gehörte, war in Australien eine Senkung der Frühgeburtenrate von 7,5 auf 6,9 % zu beobachten (40).

Resumee

Die Frühgeburtenrate konnte in Deutschland und vielen europäischen Ländern seit annähernd zehn Jahren nicht gesenkt werden. Infolge fehlender kausaler Therapie-modalitäten fokussierte die klinisch-wissenschaftliche Forschung bisher auf die Identifizierung von Risikofaktoren und deren Prävention. Zahlreiche Risiken sind durch die Beratung der Schwangeren zu Beginn der Schwangerenvorsorge und durch die Änderung ihrer Lebensgewohnheiten und beruflichen Belastung in der Schwangerschaft vermeidbar, andere nicht.

Die sonografische Zervixlängenmessung im II. Trimenon ermöglicht einen effektiven Präventionsan-

satz, wenn beim Nachweis einer verkürzten Zervix vaginales Progesteron gegeben wird.

Der Anteil iatrogenen Frühgeburten an der Gesamtfrühgeburtenrate steigt. Es ist daher angebracht, die Indikationen zur vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung kritischer als bisher zu evaluieren. Entscheidende Fortschritte sind künftig durch eine intensive Ursachenforschung der Frühgeburt und den daraus ableitbaren effektiven Therapiestrategien zu erwarten.

Interessenkonflikt

Prof. Berger bekam Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung sowie Vortragshonorare von der Firma Eickeler.

PD Dr. Kuon erhielt Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung sowie Vortragshonorare von der Dr. Kade/Besins GmbH.

PD Dr. Maul wurde honoriert für Beratertätigkeit von der Firma Hologic. Er bekam Reisekostenerstattung und Vortragshonorare von der Firma Kade.

Die übrigen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 5. 6. 2019; revidierte Fassung angenommen: 23. 9. 2019

Literatur

- Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, et al.: Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG* 2013; 120: 1356–65.
- SQG-Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2009 16/1 – Geburtshilfe.
- IQTIG: Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren; https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf (last accessed on 28 August 2019).
- Voss W, Hobbiebrunken E, Ungermann U, Wagner M, Damm G: The development of extremely premature infants. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 871–8.
- Newton JN, Briggs AD, Murray CJ, et al.: Changes in health in England, with analysis by English regions and areas of deprivation, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet* 2015; 386: 2257–74.
- Glover AV, Manuck TA: Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: a review. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23: 126–32.
- Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al.: The preterm prediction study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1035–40.
- 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 Units Network. *N Engl J Med* 1996; 334: 567–72.
- Murphy DJ: Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 773–89.
- Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A: Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2017; 7: e015402.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK et al.: Births: final data for 2015. *National Vital Statistics Reports*; 2017; 66 (1).
- Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, et al.: Cross-country individual participant analysis of 4.1 million singleton births in 5 countries with very high human development index confirms known associations but provides no biologic explanation for 2/3 of all preterm births. *PLoS One* 2016; 11: e0162506.
- 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: 161–80.
- AWMF: Prävention und Therapie der Frühgeburt 015–025. www.awmf.org/leitlinien/detail/III/015-025.html (last accessed on 8 May 2019).
- Perez-Lopez FR, Chedraui P, Perez-Roncero GR, Martinez-Dominguez SJ: Effectiveness of the cervical pessary for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies with a short cervix: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299: 1215–31.
- Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD: Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2019; 126: 556–67.
- 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: 907–15.
- Stricker N, Timmesfeld N, Kyvernitakis I, Goerges J, Arabin B: Vaginal progesterone combined with cervical pessary: a chance for pregnancies at risk for pre-

term birth? *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 739.e1–e10.

- Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ: Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD000262.
- Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E: Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: Cd002250.
- 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: 2171–9.
- Smaill FM, Vazquez JC: Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: Cd000490.
- 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.
- IQWiG: Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden Abschlussbericht S13-02; IQWiG 2015.
- Matei A, Saccone G, Vogel JP, Armson AB: Primary and secondary prevention of preterm birth: a review of systematic reviews and ongoing randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 236: 224–39.
- Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M: Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11: Cd003402.
- Moore E, Blatt K, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA: Relationship of trimester-specific smoking patterns and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 109.e1–6.
- Cui H, Gong TT, Liu CX, Wu QJ: Associations between passive maternal smoking during pregnancy and preterm birth: evidence from a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2016; 11: e0147848.
- Berard A, Zhao JP, Sheehy O: Success of smoking cessation interventions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 611.e1–e8.
- van Melick MJ, van Beukering MD, Mol BW, Frings-Dresen MH, Hulshof CT: Shift work, long working hours and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2014; 87: 835–49.
- Palmer KT, Bonzini M, Bonde JP, et al.: Pregnancy: occupational aspects of management: concise guidance. *Clin Med* 2013; 13: 75–9.
- Takeuchi M, Rahman M, Ishiguro A, Nomura K: Long working hours and pregnancy complications: women physicians survey in Japan. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 245.
- Mocevic E, Svendsen SW, Jorgensen KT, Frost P, Bonde JP: Occupational lifting, fetal death and preterm birth: findings from the Danish National Birth Cohort using a job exposure matrix. *PLoS One* 2014; 9: e90550.
- 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: 616–27.
- Grobman WA, Gilbert SA, Iams JD, et al.: Activity restriction among women with a short cervix. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 1181–6.
- Levin HI, Sciscione A, Ananth CV, Drassinower D, Obican SG, Wapner RJ: Activity restriction and risk of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 2136–40.
- Sosa CG, Althabe F, Belizan JM, Bergel E: Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: Cd003581.
- Hollowell J, Oakley L, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Gray R: 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.
- Catling CJ, Medley N, Foureur M, et al.: Group versus conventional antenatal care for women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: Cd007622.
- 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: 434–42.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Richard Berger
Marienhaus Klinikum St. Elisabeth
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universitäten Mainz und Maastricht
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Friedrich-Ebert-Straße 59
56564 Neuwied
richard.berger@marienhaus.de

Zitierweise

Berger R, Rath W, Abele H, Garnier Y, Kuon RJ, Maul H:
Reducing the risk of preterm birth by ambulatory risk factor management.
Dtsch Arztebl Int 2019; 116: ■■■■■. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0■■■

Zusatzmaterial zu:

Risikobezogene Prävention der Frühgeburt in der ambulanten Versorgung

Richard Berger, Werner Rath, Harald Abele, Yves Garnier, Ruben-J. Kuon, Holger Maul

Dtsch Arztebl Int 2019; 116: ■■■-■■■. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0■■■

eLiteratur

e1. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P: The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 52: 3–12.

e2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al.: National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379: 2162–72.

e3. UNICEF, WHO, World Bank Group and United Nations: Levels and trends in child mortality: report 2017. Estimates developed by the UN inter-agency group for child mortality estimates. New York: United Nation Children’s Fund 2017.

e4. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, et al.: Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. 1. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 590–6.

e5. 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: 337–42.

e6. 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: 1737–42.

e7. Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV: Trends in spontaneous and indicated preterm delivery among singleton gestations in the United States, 2005–2012. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 1069–74.

e8. Delnord M, Zeitlin J: Epidemiology of late preterm and early term births – An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019; 24: 3–10.

e9. Rath W, Kuon RJ: Progesterone-effective for tocolysis and long-term treatment following acute tocolysis? Critical analysis of evidence. *Geburthilfe Frauenheilkd* 2019.

e10. 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: 382–9.

e11. Woensdregt K, Norwitz ER, Cackovic M, Paidas MJ, Illuzzi JL: Effect of 2 stitches vs 1 stitch on the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancies who undergo cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 396.e1–7.

e12. 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: 30–4.

e13. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A: Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 423–7.

e14. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D: Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 219.e1–6.

e15. Furness ET, McDonald PJ, Beasley NV: Urinary antiseptics in asymptomatic bacteriuria of pregnancy. *N Z Med J* 1975; 81: 417–9.

e16. Thomsen AC, Morup L, Hansen KB: Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet* 1987; 1: 591–3.

e17. Wren BG: Subclinical renal infection and prematurity. *Med J Aust* 1969; 2: 596–600.

e18. Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W, Scheibler F, Gartlehner G: Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16: 336.

e19. 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.

e20. Chen CY, Chen CY, Liu CC, Chen CP: Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce preterm labor by inhibiting trophoblast cathepsin S and inflammasome activation. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132: 2221–39.

e21. 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: 825–38.

e22. 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.

e23. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratnam S: 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: 40–6.

e24. Chen B, Ji X, Zhang L, Hou Z, Li C, Tong Y: 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: 2017–27.

e25. 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: 2389–97.

e26. Carlson SE, Gajewski BJ, Valentine CJ, et al.: Assessment of DHA on reducing early preterm birth: the ADORE randomized controlled trial protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 62.

e27. Dahlin S, Gunnerbeck A, Wikstrom AK, Cnattingius S, Edstedt Bonamy AK: Maternal tobacco use and extremely premature birth – a population-based cohort study. *BJOG* 2016; 123: 1938–46.

e28. Drake P, Driscoll AK, Mathews TJ: Cigarette smoking during pregnancy: United States, 2016. *NCHS data brief* 2018: 1–8.

e29. 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. *Reprod Health* 2019; 16: 43.

e30. Soneji S, Beltran-Sanchez H: Association of maternal cigarette smoking and smoking cessation with preterm birth. *JAMA network open* 2019; 2: e192514.

e31. Wallace JL, Aland KL, Blatt K, Moore E, DeFranco EA: Modifying the risk of recurrent preterm birth: influence of trimester-specific changes in smoking behaviors. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 310.e1–e8.

e32. 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: Cd01055.

e33. 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–e37.

e34. Whitworth M, Quenby S, Cockerill RO, Dowswell T: 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.

e35. Hsieh TT, Chen SF, Shau WY, Hsieh CC, Hsu JJ, Hung TH: The impact of interpregnancy interval and previous preterm birth on the subsequent risk of preterm birth. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12: 202–7.

e36. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihi HM, Vintzileos AM: Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 643–50.

e37. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, et al.: Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 29–36.

e38. Fairley L, Leyland AH: Social class inequalities in perinatal outcomes: Scotland 1980–2000. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60: 31–6.

e39. da Silva AA, Simoes VM, Barbieri MA, et al.: Young maternal age and preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 332–9.

e40. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, et al.: The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study. *BJOG* 2004; 111: 258–65.

e41. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489–98.

e42. Zeitlin JA, Saurel-Cubizolles MJ, Ancel PY: Marital status, cohabitation, and risk of preterm birth in Europe: where births outside marriage are common and uncommon. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16: 124–30.