

Persönliche PDF-Datei für

Richard Berger, Harald Abele, Franz Bahlmann, Ivonne Bedei, Klaus Doubek, Ursula Felderhoff-Müser, Herbert Fluhr, Yves Garnier, Susanne Grylka-Baeschlin, Hanns Helmer, Egbert Herting, Markus Hoopmann, Irene Hösli, Udo Hoyme, Alexandra Jendreizeck, Harald Krentel, Ruben Kuon, Wolf Lütje, Silke Mader, Holger Maul, Werner Mendling, Barbara Mitschdörfer, Tatjana Nicin, Monika Nothacker, Dirk Olbertz, Werner Rath, Claudia Roll, Dietmar Schlembach, Ekkehard Schleußner, Florian Schütz, Vanadin Seifert-Klauss, Susanne Steppat, Daniel Surbek

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Prävention und Therapie der Frühgeburt. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Niveau, AWMF-Registernummer 015/025, Februar 2019) – Teil 2 mit Empfehlungen zur tertiären Prävention der Frühgeburt und zum Management des frühen vorzeitigen Blasensprungs

DOI 10.1055/a-0903-2735

Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 813–833

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

© 2019 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0016-5751

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes

Prävention und Therapie der Frühgeburt. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Niveau, AWMF-Registernummer 015/025, Februar 2019) – Teil 2 mit Empfehlungen zur tertiären Prävention der Frühgeburt und zum Management des frühen vorzeitigen Blasensprungs

Authors

Richard Berger¹, Harald Abele², Franz Bahlmann³, Ivonne Bedei⁴, Klaus Doubek⁵, Ursula Felderhoff-Müser⁶, Herbert Fluhr⁷, Yves Garnier⁸, Susanne Grylka-Baeschlin⁹, Hanns Helmer¹⁰, Egbert Herting¹¹, Markus Hoopmann², Irene Hösl¹², Udo Hoyme¹³, Alexandra Jendreizeck¹⁴, Harald Krentel¹⁵, Ruben Kuon¹⁶, Wolf Lütje¹⁷, Silke Mader¹⁸, Holger Maul¹⁹, Werner Mendling²⁰, Barbara Mitschdörfer¹⁴, Tatjana Nicin²¹, Monika Nothacker²², Dirk Olbertz²³, Werner Rath²⁴, Claudia Roll²⁵, Dietmar Schlembach²⁶, Ekkehard Schleußner²⁷, Florian Schütz¹⁶, Vanadin Seifert-Klauss²⁸, Susanne Steppat²⁹, Daniel Surbek³⁰

Affiliations

- | | |
|---|---|
| 1 Frauenklinik, Marienhaus Klinikum Neuwied, Neuwied, Germany | 16 Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany |
| 2 Frauenklinik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Germany | 17 Frauenklinik, Evangelisches Amalie Sieveking-Krankenhaus Hamburg, Hamburg, Germany |
| 3 Frauenklinik, Bürgerhospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany | 18 European Foundation for the Care of the Newborn Infants |
| 4 Frauenklinik, Klinikum Frankfurt Höchst, Frankfurt am Main, Germany | 19 Frauenklinik, Asklepios Kliniken Hamburg, Hamburg, Germany |
| 5 Frauenarztpraxis, Wiesbaden, Germany | 20 Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe an der Frauenklinik, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Wuppertal, Germany |
| 6 Klinik für Kinderheilkunde I/Perinatalzentrum, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Germany | 21 Frauenklinik, Klinikum Hanau, Hanau, Germany |
| 7 Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany | 22 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Berlin, Germany |
| 8 Frauenklinik, Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Germany | 23 Abteilung Neonatologie und neonatologische Intensivmedizin, Klinikum Südstadt Rostock, Rostock, Germany |
| 9 Zürcher Hochschule für angewandte Wissenschaften, Institut für Hebammen, Zürich, Switzerland | 24 Emeritus, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Germany |
| 10 Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Austria | 25 Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke, Datteln, Germany |
| 11 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Germany | 26 Klinik für Geburtsmedizin, Klinikum Neukölln/Berlin Vivantes Netzwerk für Gesundheit, Berlin, Germany |
| 12 Frauenklinik, Universitätsspital Basel, Basel, Switzerland | 27 Klinik für Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Germany |
| 13 Frauenklinik, ILM-Kreis-Kliniken, Arnstadt, Germany | 28 Frauenklinik, Universitätsklinikum rechts der Isar München, München, Germany |
| 14 Bundesverband das frühgeborene Kind, Germany | 29 Deutscher Hebammenverband, Germany |
| 15 Frauenklinik, Annahospital Herne, Elisabethgruppe Katholische Kliniken Rhein Ruhr, Herne, Germany | 30 Universitäts-Frauenklinik, Inselspital, Universität Bern, Bern, Switzerland |

Key words

preterm birth, preterm labor, cervical insufficiency, preterm premature rupture of membranes

Schlüsselwörter

Frühgeburt, vorzeitige Wehentätigkeit, Zervixinsuffizienz, früher vorzeitiger Blasensprung

received 30.4.2019

accepted 30.4.2019

Bibliography

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0903-2735>

Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 813–833 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Correspondence

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, Germany
richard.berger@marienhaus.de

 Deutsche Version unter:
<https://doi.org/10.1055/a-0903-2735>

ABSTRACT

Aims This is an official guideline of the German Society for Gynecology and Obstetrics (DGGG), the Austrian Society for Gynecology and Obstetrics (ÖGGG) and the Swiss Society for Gynecology and Obstetrics (SGGG). The aim of this guideline is to improve the prediction, prevention and management of preterm birth based on evidence obtained from recently pub-

lished scientific literature, the experience of the members of the guideline commission and the views of self-help groups.

Methods The members of the participating medical societies and organizations developed Recommendations and Statements based on the international literature. The Recommendations and Statements were adopted following a formal consensus process (structured consensus conference with neutral moderation, voting done in writing using the Delphi method to achieve consensus).

Recommendations Part 2 of this short version of the guideline presents Statements and Recommendations on the tertiary prevention of preterm birth and the management of preterm premature rupture of membranes.

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel Offizielle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) und der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Ziel der Leitlinie ist es, die Prädiktion, die Prävention und das Management der Frühgeburt anhand der aktuellen Literatur, der Erfahrung der Mitglieder der Leitlinienkommission einschließlich der Sicht der Selbsthilfe evidenzbasiert zu verbessern.

Methoden Anhand der internationalen Literatur entwickelten die Mitglieder der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen Empfehlungen und Statements. Diese wurden in einem formalen Prozess (strukturierte Konsensuskonferenzen mit neutraler Moderation, schriftliche Delphi-Abstimmung) verabschiedet.

Empfehlungen Der Teil 2 dieser Kurzversion der Leitlinie zeigt Statements und Empfehlungen zur tertiären Prävention der Frühgeburt sowie zum Management des frühen vorzeitigen Blasensprungs.

I Guideline Information

Guidelines program

For information on the guidelines program, please refer to the end of the guideline.

Citation format

Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, ÖEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 813–833

Guideline documents

The complete long version, a slide version of this guideline, a list of the conflicts of interest of all authors, and a guideline report on the methodological approach used, including the management of conflicts of interest, are available in German on the homepage of the AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-025.html>

Guideline authors (► Table 1)

► **Table 1** The following medical societies/working groups/organizations/associations were interested in participating in the compilation of the text of the guideline and in the consensus conference, and they nominated representatives to attend the consensus conference.

Author Mandate holder	DGGG working group (AG)/AWMF/non-AWMF medical society/organization/association
Prof. Dr. Harald Abele	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG) – Sektion Frühgeburt
Prof. Dr. Franz Bahlmann	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)
Dr. Ivonne Bedei	DGGG – Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e. V. (AGKJ)
Prof. Dr. Richard Berger	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Dr. Klaus Doubek	Berufsverband der Frauenärzte e. V. (BVF)
Prof. Dr. Ursula Felderhoff-Müser	Gesellschaft für neonatale und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
Prof. Dr. Herbert Fluhr	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe (AGIM)
PD Dr. Dr. Yves Garnier	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG) – Sektion Frühgeburt
Dr. Susanne Grylka-Baeschlin	Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaften (DGHWi)
Prof. Dr. Hanns Helmer	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)
Prof. Dr. Egbert Herting	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Prof. Dr. Markus Hoopmann	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Ultraschall Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe (ARGUS)
Prof. Dr. Irene Hösli	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Prof. Dr. Dr. h. c. Udo Hoyme	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII)
Alexandra Jendreizeck	Bundesverband “Das frühgeborene Kind” [Federal Association “The preterm Child”]
Dr. Harald Krentel	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit (FIDE)
PD Dr. Ruben Kuon	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Dr. Wolf Lütje	DGGG – Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e. V. (DGPFKG)
Silke Mader	European Foundation for the Care of the Newborn Infants (EFCNI)
PD Dr. Holger Maul	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)
Prof. Dr. Werner Mendling	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII)
Barbara Mitschdörfer	Bundesverband “Das frühgeborene Kind” [Federal Association “The preterm Child”]
Tatjana Nicin	Deutscher Hebammenverband (DHV)
Dr. Dirk Olbertz	Gesellschaft für neonatale und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
Prof. Dr. Werner Rath	Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM)
Prof. Dr. Claudia Roll	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)
PD Dr. Dietmar Schlembach	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG) – Sektion Präeklampsie
Prof. Dr. Ekkehard Schleußner	DGGG – Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e. V. (DGPFKG)
Prof. Dr. Florian Schütz	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe (AGIM)
Prof. Dr. Vanadin Seifert-Klauss	DGGG – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e. V. (DGGEF)
Susanne Steppat	Deutscher Hebammenverband (DHV)
Prof. Dr. Daniel Surbek	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Abbreviations

AFP	alpha-fetoprotein
AUC	area under the curve
CI	confidence interval
COX	cyclooxygenase
CPAP	continuous positive airway pressure
CRP	C-reactive protein
CTG	cardiotocography
ffN	fetal fibronectin

FIRS	fetal inflammatory response syndrome
GBS	group B streptococcus
GW	week of gestation
IGFBP-1	insulin-like growth factor-binding protein-1
IL-6	interleukin-6
NEC	necrotizing enterocolitis
NICU	neonatal intensive care unit
NNH	number needed to harm
NNT	number needed to treat

OR	odds ratio
17-OHPC	17 α -hydroxyprogesterone caproate
PAMG-1	placental alpha microglobulin-1
phIGFBP-1	phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1
PIVH	periventricular/intraventricular hemorrhage
PPROM	preterm premature rupture of membranes
PVL	periventricular leukomalacia
RDS	respiratory distress syndrome
RR	relative risk
s/p	status post
TCO	total cervical occlusion
TNF- α	tumor necrosis factor alpha
Triple I	intrauterine inflammation or infection or both

II Guideline Application

Purpose and objectives

This guideline aims to improve both the outpatient and the inpatient care of patients at imminent risk of preterm birth in order to reduce the rate of preterm births. If preterm birth cannot be prevented, the aim is to reduce perinatal and neonatal morbidity and mortality. This should lead to improvements in the psychomotor and cognitive development of children born preterm.

Targeted areas of patient care

Outpatient and/or inpatient care

Target user groups/target audience

The recommendations of this guideline are aimed at gynecologists in private practice, gynecologists in hospitals, pediatricians in hospitals, midwives in private practice and midwives in hospitals. Other target user groups include advocacy groups for affected women and children, nursing staff (obstetrics/postnatal care, pediatric intensive care), medical and scientific societies and professional associations, institutions for quality assurance (e.g. IQTIG), healthcare policy institutions and decision-makers at the federal and state level, funding agencies and payers.

Adoption and period of validity

The validity of this guideline was confirmed by the executive boards of the participating medical societies, working groups, organizations and associations as well as by the executive boards of the DGGG, the SGGG and the OEGGG and the DGGG/OEGGG/SGGG guidelines commission in February 2019 and was thus confirmed in its entirety. This guideline is valid from 1 February 2019 through to 31 January 2022. Because of the contents of this guideline, this period of validity is only an estimate. The guideline may need to be updated earlier in urgent cases. If the guideline continues to mirror current knowledge, its period of validity may also be extended.

III Method

Basic principle

The method used to prepare this guideline was determined by the class to which this guideline was assigned. The AWMF Guidance Manual (version 1.0) has set out the respective rules and requirements for different classes of guidelines. Guidelines are differentiated into lowest (S1), intermediate (S2) and highest (S3) class. The lowest class is defined as a set of recommendations for action compiled by a non-representative group of experts. In 2004, the S2 class was divided into two subclasses: a systematic evidence-based subclass (S2e) and a structural consensus-based subclass (S2k). The highest S3 class combines both approaches. This guideline is classified as: S2k

Grading of recommendations

Grading of evidence and grading of recommendations is not envisaged for S2k-level guidelines. The individual Statements and Recommendations are differentiated by syntax, not by symbols (► **Table 2**).

► **Table 2** Grading of recommendations.

Level of recommendation	Syntax
Strong recommendation, highly binding	must/must not
Simple recommendation, moderately binding	should/should not
Open recommendation, not binding	may/may not

In addition to the level of evidence, the above listed classification of “Recommendations” also takes account of the clinical relevance of the underlying studies and the various measures/factors which were not included in the grading of evidence, such as the choice of patient cohort, intention-to-treat or per-protocol outcome analyses, medical and ethical practice when dealing with patients, country-specific applicability, etc.

Statements

Scientific statements given in this guideline which do not consist of any direct recommendations for action but are simple statements of fact are referred to as “Statements”. It is *not* possible to provide any information about the grading of evidence for these Statements.

Achieving consensus and strength of consensus

As part of the structured process to achieve consensus (S2k/S3 level), authorized participants attending the session vote on draft Statements and Recommendations. This can lead to significant changes in the wording, etc. Finally, the extent of consensus is determined based on the number of participants (► **Table 3**).

► Table 3 Grading of strength of consensus.

Symbol	Strength of consensus	Extent of agreement in percent
+++	Strong consensus	> 95% of participants agree
++	Consensus	> 75–95% of participants agree
+	Majority agreement	> 50–75% of participants agree
–	No consensus	< 51% of participants agree

Expert consensus

As the name already implies, this term refers to consensus decisions taken with regard to specific Recommendations/Statements made without a prior systematic search of the literature (S2k) or for which evidence is lacking (S2e/S3). The term “expert consensus” (EC) used here is synonymous with terms used in other guidelines such as “good clinical practice” (GCP) or “clinical consensus point” (CCP). The strength of the recommendation is graded as previously described in the chapter “Grading of recommendations”, i.e., purely semantically (“must”/“must not” or “should”/“should not” or “may”/“may not”) without the use of symbols.

Addendum of the OEGGG

To 6.9.1 Mode of delivery depending on fetal presentation and position

The Austrian Society of Gynecology and Obstetrics (OEGGG) is of the opinion that there is no clinical or scientific basis for the Recommendation that cesarean section should be the preferred mode of delivery based on an assumed lower risk of perinatal cerebral hemorrhage. The OEGGG is of the opinion that the mode of delivery of infants at the limit of viability (GW 22 + 0 bis 24 + 6) must be adapted to take the individual maternal and fetal clinical situation into account. For singletons at the limit of viability and in cephalic presentation, the OEGGG recommends an individualized management of delivery, which takes the maternal and fetal clinical situation into account and where the clinical decision process also includes the option of vaginal delivery as the mode of delivery [1].

To 6.6.5 Application of antenatal steroids before late preterm delivery

Based on the results of the ALPS trial [2] and the recommendations of the Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM), the OEGGG is of the opinion that the administration of antenatal steroids in GW 34 + 0 to GW 36 + 6 may be considered, in accordance with the specifications of the SMFM.

Addendum of the SGGG

To 6.6. Administration of antenatal steroids

The opinion of the SGGG on the issues in this chapter is presented in SGGG Expert Letter No. 56, which discusses the indications for glucocorticoid therapy to promote antenatal lung maturation and the appropriate doses when preterm birth is imminent (only available in German: “Glucocorticoidtherapie zur antenatalen Lungenreifung bei drohender Frühgeburt: Indikationen und Dosierung”). *Reasoning:* The evidence-based recommendations in Switzerland differ slightly from those given in this guideline, particularly with

regard to the administration of antenatal glucocorticoids in gestational weeks 34 + 0 to 36 + 0 [3].

To 1. Definition and Epidemiology (and various other chapters: 6.9.1., 6.9.6., 6.9.7., 8.8., 8.9.)

As regards care at the limits of viability, please refer to the recommendations for Switzerland which were developed together with neonatologists. *Reasoning:* The recommendations for Switzerland diverge in many points from the recommendations for Germany. They are currently being revised [4].

To 6.2. Tocolysis

With regard to tocolytic drugs, the use of beta-mimetics for tocolysis has been approved in Switzerland and they can be used as the tocolytic drug of first choice; see also SGGG Expert Letter No. 41 on tocolysis for preterm labor (only available in German: “Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit”). *Reasoning:* The recommendations for Switzerland differ in many points from the recommendations for Germany [5].

To 8.8 Clinical management before GW 22

The option of terminating the pregnancy should be mentioned to patients with a poor prognosis. *Reasoning:* The option of terminating the pregnancy by inducing the birth in cases where there is a serious physical or psychological risk to the mother is not mentioned in the guideline, even though it is clinically important.

IV Guideline

6 Tertiary Prevention

6.1 Bed rest

Consensus-based Statement 6.S21

Expert consensus	Strength of consensus ++
------------------	--------------------------

There is currently no data which can confirm that bed rest reduces the rate of preterm births. However, bed rest does increase the maternal risk of thrombosis and contributes to the development of muscular atrophy and osteoporosis.

[6–10]

6.2 Tocolysis

Consensus-based Recommendation 6.E18

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

The aim of tocolysis must be to prolong the pregnancy by at least 48 hours. This additional period would make it possible to administer antenatal steroids and carry out an in-utero transfer to a perinatal center with a neonatal intensive care unit.

6.2.1 Indications

Consensus-based Recommendation 6.E19

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

Tocolytic therapy should be administered if the patient has spontaneous, regular, preterm contractions of $\geq 4/20$ min with shortening of the functional cervical length (transvaginal measurement) and/or opening of the cervix.

Consensus-based Statement 6.S22

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

If the indications are present and contra-indications have been excluded, tocolysis is indicated in the period between GW 22 + 0 and GW 33 + 6.

Consensus-based Statement 6.S23

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

In cases of premature labor with cervical dilation, tocolytic therapy (beta sympathomimetics, atosiban, nifedipine, indomethacin, NO donors) can delay the birth by 48 h in 75–93% of cases and by 7 days in 62–78% of cases.

[11, 12]

6.2.2 Drugs

Consensus-based Recommendation 6.E20

Expert consensus	Strength of consensus ++
------------------	--------------------------

Because of the significantly higher rate of maternal side effects (beta sympathomimetics) compared to other tocolytic drugs and the lack of evidence confirming its tocolytic efficacy (magnesium sulfate), beta sympathomimetics and magnesium sulfate should no longer be used for tocolysis.

Of all the tocolytic drugs, beta sympathomimetics have the greatest rate of maternal (up to 80% cardiovascular) and fetal side effects as well as requiring the most monitoring [12]. There is also the additional problem of lung edema which occurs in around 1/350 applications [13]. They should therefore no longer be used for tocolysis [14].

The data on the use of magnesium sulfate as a tocolytic drug is controversial. Meta-analyses [11, 12] showed that magnesium sulfate was an effective tocolytic in terms of prolonging the pregnancy by 48 hours compared to placebo (OR 2.46; 95% CI: 1.58–4.94); however, this flies in the face of the results and statements of the 2014 Cochrane Review [15], which were generated using 37 studies with 3571 pregnant women. According to the Cochrane Review, magnesium sulfate was not more effective than placebo or even no therapy at prolonging pregnancy for more than 48 hours and does not reduce the rate of preterm births. However, the tocolytic efficacy of magnesium sulfate depends in the dose, which in turn has an impact on the incidence of maternal side effects. International guidelines no longer recommend using magnesium sulfate for tocolysis [16–18].

Consensus-based Recommendation 6.E21

Expert consensus	Strength of consensus ++
------------------	--------------------------

After considering their efficacy and side effects profile, calcium antagonists (nifedipine), oxytocin-receptor antagonists (atosiban) and COX inhibitors (indomethacin) should be used preferentially for tocolysis, even though some have not yet been approved for use.

[11, 12]

6.2.3 Combining several tocolytics

Consensus-based Recommendation 6.E22

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

Based on current data, combining different tocolytics is associated with significantly increased rates of maternal side effects compared to administering a single tocolytic, and as there are no data confirming any increase in efficacy, combining different tocolytics should be avoided.

[13, 19]

Consensus-based Recommendation 6.E23

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

Tocolytics should not be administered in combination with oral/vaginal progesterone ("adjunctive tocolysis"), because data on this issue is still insufficient.

[20]

6.2.4 Tocolysis for extremely preterm birth, multiple pregnancy and intrauterine growth restriction

Consensus-based Statement 6.S24

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

Evidence from randomized controlled studies on the benefits of tocolytics for extremely preterm birth, multiple pregnancy and intrauterine growth restriction is lacking. The decision whether to administer tocolytics in such cases must be made on a case-by-case basis.

[21]

6.2.5 Long-term tocolysis

Consensus-based Recommendation 6.E24

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

According to the information currently available, long-term or maintenance tocolysis (generally defined as tocolysis for more than 48 h) should not be used to reduce the rate of preterm births or neonatal morbidity and mortality rates.

[22–25]

6.3 Progesterone for maintenance tocolysis

Consensus-based Recommendation 6.E25	
Expert consensus	Strength of consensus +++
After tocolysis, pregnant women with a singleton pregnancy should not be given progesterone to maintain the pregnancy and prevent preterm birth.	

A meta-analysis carried out in 2017 which selectively included high-quality studies on this issue found that the use of progesterone for maintenance tocolysis did not significantly reduce the rate of preterm births before the 37th week of gestation (OR 1.23, 95% CI: 0.91–1.67) [26].

6.4 Cervical pessary for shortened cervical length after premature labor

Consensus-based Statement 6.S25	
Expert consensus	Strength of consensus +++
There is some evidence from a prospective randomized study that placement of a cervical pessary in pregnant women previously treated for premature labor who have a shortened cervical length as measured by transvaginal ultrasound (< 25 mm between GW 24 + 0 and GW 29 + 6; < 15 mm between GW 30 + 0 and GW 33 + 6) may reduce the rate of preterm births.	

Pratcorona et al. recently published a prospective randomized study which included 357 patients between GW 24 + 0 and GW 33 + 6 [27]. If patients had a shortened cervical length (≤ 25 mm between GW 24 + 0 and GW 29 + 6; ≤ 15 mm between GW 30 + 0 and GW 33 + 6) 48 hours after being treated for premature labor, they were managed either by placing a cervical pessary or by standard protocol. The primary study outcome, in this case, the preterm birth rate before the 34th week of gestation, did not differ significantly between groups (10.7 vs. 13.7%; RR 0.78 [95% CI: 0.45–1.38]). However, the preterm birth rate before the 37th week of gestation was significantly lower after placement of a cervical pessary (14.7 vs. 25.1%; RR 0.58 [95% CI: 0.38–0.90]) as was the number of patients readmitted to hospital after previously being treated for premature labor (4.5 vs. 20.0%; RR 0.23 [95% CI: 0.11–0.47]). However, these results could not be confirmed in the APOSTEL VI trial [28].

6.5 Administration of antibiotics for premature labor

Consensus-based Recommendation 6.E26	
Expert consensus	Strength of consensus +++
Cases of premature labor without rupture of membranes must not be treated with antibiotics with the goal of prolonging the pregnancy or reducing neonatal morbidity.	

Meta-analyses found that the administration of antibiotics to cases with premature labor and no rupture of membranes had no effect on the duration of the pregnancy, the preterm birth rate, respiratory distress syndrome or neonatal sepsis [29,30]. Given these findings, the potential risks of administering antibiotics when their administration is not indicated need to be discussed.

6.6 Administration of antenatal steroids

6.6.1 Administration and dosage

Consensus-based Recommendation 6.E27	
Expert consensus	Strength of consensus +++
Antenatal steroids must be administered to women at imminent risk of preterm birth before GW 34 + 0, with treatment consisting of 2 × 12 mg betamethasone administered IM at an interval of 24 h (alternatively: dexamethasone, 4 × 6 mg every 12 h).	
[31]	

6.6.2 Starting in which week of gestation?

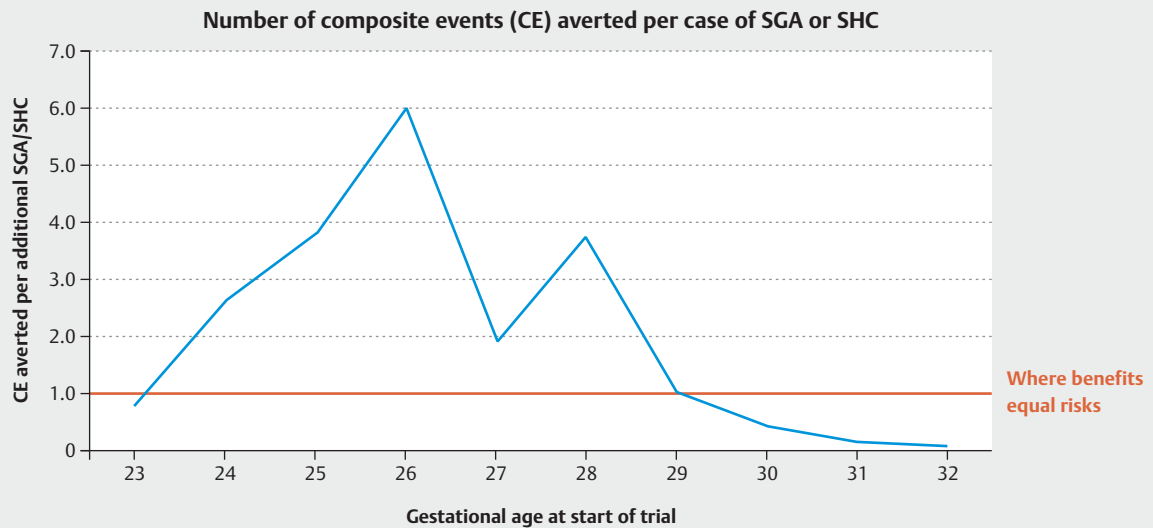
Consensus-based Recommendation 6.E28	
Expert consensus	Strength of consensus +++
Antenatal steroids should also be administered in cases at imminent risk of preterm birth < GW 24 + 0 if maximum therapy in a neonatal intensive care unit is planned.	

A recently published meta-analysis found 8 non-randomized studies on this issue [32]. The impact on neonatal mortality and morbidity of a single dose of corticosteroids administered in the period GW 22 + 0 to GW 23 + 6 is shown in ► **Tables 4 and 5**.

While neonatal mortality was significantly reduced after a single dose of corticosteroids, it apparently had no effect on morbidity. Given the rapid recent progress in the field of neonatal intensive care, prospective randomized studies on this issue are urgently required.

► **Table 4** Effects of antenatal steroids on the outcome of infants between GW 22 + 0 and GW 22 + 6 [32].

GW 22 + 0 – GW 22 + 6	OR	95% CI
Neonatal mortality	0.58	0.38–0.89
Intraventricular cerebral hemorrhage (grade III–IV) or periventricular leukomalacia	1.03	0.55–1.93
Chronic pulmonary disease	1.19	0.52–2.73
Necrotizing enterocolitis (> stage II)	0.59	0.03–12.03



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; CE: RDS, chronic lung disease (CLD), severe PIVH, PVL, bronchopulmonary dysplasia (BPD), or stillbirth

► Fig. 1 Benefits of administering antenatal steroids according to gestational age [33]

► Table 5 Effects of antenatal steroids on the outcome of infants between GW 23 + 0 and GW 23 + 6 [32].

GW 23 + 0 – GW 23 + 6	OR	95% CI
Neonatal mortality	0.50	0.42–0.58
Intraventricular cerebral hemorrhage (grade III–IV) or periventricular leukomalacia	0.75	0.55–1.03
Chronic pulmonary disease	0.94	0.59–1.51
Necrotizing enterocolitis (> stage II)	0.93	0.66–1.32

6.6.3 Repeat administration of antenatal steroids

Consensus-based Recommendation 6.E29

Expert consensus **Strength of consensus +++**

If steroids are administered to women before the 29 + 0 week of gestation because of an imminent risk of preterm birth and steroids were administered more than 7 days previously, a further dose of steroids may be administered after the patient has been re-assessed if the imminent risk of preterm birth is increasing.

Zephyrin and colleagues used a Markov model to investigate how to achieve the right balance between risks and benefits with repeat administration of antenatal steroids [33]. The improved neonatal outcomes after multiple glucocorticoid administrations were set against the risk of fetal growth restriction. After 29 + 0 weeks of gestation, a repeat administration of antenatal steroids

was associated with increasing risks for the infant (► Fig. 1). Any repeat administration of antenatal steroids should therefore be limited to cases with a very low gestational age (< GW 29 + 0).

6.6.4 Timing of antenatal steroid administration

Consensus-based Statement 6.S26

Expert consensus **Strength of consensus +++**

The timing of and indication for administering antenatal steroids must be carefully weighed up, as neonatal morbidity and mortality can only be reduced in the period between 24 h and 7 days after the first administration. There is some evidence that administering antenatal steroids already has an effect before 24 h.

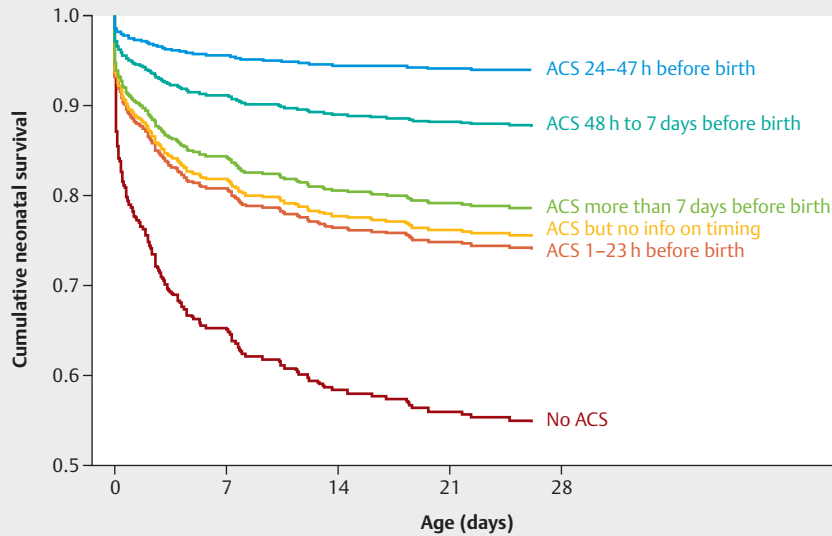
There are now a number of cohort studies which show that perinatal morbidity and mortality depend significantly on the timing of lung maturity [34–36]. An example of this is shown in ► Fig. 2, which depicts the neonatal survival of infants born preterm at ≤ 26 weeks of gestation [36].

Consensus-based Recommendation 6.E30

Expert consensus **Strength of consensus +++**

Patients with premature contractions and a cervical length of > 30 mm or 15–30 mm as measured by transvaginal ultrasound and who additionally test negative for fibronectin, pHIGFBP-1 and PAMG-1 should not be given antenatal steroids just because of the contractions, as the risk of preterm birth in the next 7 days is low (< 5%).

[37, 38]



► **Fig. 2** Survival of very immature infants (<26th week of gestation) according to the timing of antenatal steroid administration [36].

Consensus-based Recommendation 6.E31

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

So-called rapid maturation, consisting of the administration of a second dose of betamethasone after just 12 h rather than after 24 h, should be avoided as this significantly increases the risk of necrotizing enterocolitis.

[39]

6.6.5 Administration of antenatal steroids and late preterm birth

Consensus-based Recommendation 6.E32

Expert consensus	Strength of consensus ++
------------------	--------------------------

Administering antenatal steroids to patients between GW 34 + 0 and GW 36 + 5 with an imminent risk of preterm birth should currently be avoided as there are still no studies on the impact this can have on the children's psychomotor development later on.

The ALPS trial found a significant reduction in neonatal respiratory distress in children born in late preterm at GW 34 + 0 to GW 36 + 5, whose mothers were given 2 × 12 mg betamethasone IM antenatally [2]. The ASTECS trial, which studied pregnant women who underwent elective cesarean section at term, also reported a significant reduction in RDS in children born to mothers who received 2 × 12 mg betamethasone antenatally [40]. However, at a school assessment carried out by teachers 10 years later, it was found that significantly more children from the intervention group were in the lower performance quartile and fewer children

were in the top performance quartile [41]. No follow-up examinations of the children in the ALPS trial have been carried out to date. Because of this, no antenatal corticoids should be administered to this group of patients for the time being.

6.7 Emergency cerclage

Consensus-based Recommendation 6.E33

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

An emergency cerclage may be placed in women with a singleton pregnancy and cervical dilation of more than 1 cm before GW 24 + 0 with the goal of significantly prolonging the pregnancy.

Consensus-based Recommendation 6.E34

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

Women treated with emergency cerclage should receive indomethacin and antibiotics perioperatively.

A meta-analysis published in 2015 (n = 772 women from 11 studies, n = 496 underwent emergency cerclage placement, n = 276 were managed expectantly) found a significant prolongation of pregnancy and reduction of perinatal mortality after placement of an emergency cerclage for cervical dilation (duration of pregnancy: plus 5.4 weeks, perinatal mortality reduced from 58.5% to 29.1%) [42]. The administration of indomethacin and cefazolin increased the percentage of women who did not give birth within the following 4 weeks (92.3 vs. 62.5%) [43].

6.8 Neuroprotection

Consensus-based Statement 6.S27

Expert consensus	Strength of consensus +++
Periventricular/intraventricular hemorrhage (PIVH) and periventricular leukomalacia (PVL)/diffuse cerebral white matter injury are typical forms of brain injury found in survivors of preterm birth.	

[44]

6.8.1 Magnesium

Consensus-based Recommendation 6.E35

Expert consensus	Strength of consensus +++
Magnesium may be administered intravenously for fetal neuroprotection to patients < GW 32 at imminent risk of preterm birth.	

[45, 46]

Treatment should be started with a bolus of 4–6 g administered over 30 min, followed by a maintenance dose of 1–2 g for 12 h. The aim is to double the magnesium levels in maternal serum. If the birth does not occur within 12 h, magnesium may be administered again later on when preterm birth is once again imminent.

6.8.2 Delayed cord clamping

Consensus-based Recommendation 6.E36

Expert consensus	Strength of consensus +++
Cord clamping of infants born preterm should be delayed or umbilical cord milking should be carried out.	

[47–49]

6.9 Delivery

6.9.1 Delivery depends on fetal presentation

Consensus-based Recommendation 6.E37

Expert consensus	Strength of consensus ++
Delivery by cesarean section may be considered after carefully weighing up the risk/benefits in each individual case if the fetus is aged < GW 30 + 0 and in cephalic presentation.	

[50–63]

Consensus-based Recommendation 6.E38

Expert consensus	Strength of consensus ++
Depending on the sonographically estimated fetal weight and other factors, delivery by cesarean section should be considered to reduce neonatal morbidity and mortality if the fetus is aged < GW 36 + 0 and in breech presentation.	

[64]

6.9.2 Longitudinal uterine incision for cesarean section

Consensus-based Recommendation 6.E39

Expert consensus	Strength of consensus +++
Particularly in cases of extremely preterm birth, longitudinal uterine section may be appropriate in individual cases as it may be the most beneficial form of delivery for the infant.	

Consensus-based Recommendation 6.E40

Expert consensus	Strength of consensus +++
Because of the increased risk of uterine rupture, women who have had a previous longitudinal c-section must be delivered by primary repeat c-section in all subsequent births.	

[65, 66]

6.9.3 Vaginal operative delivery

Consensus-based Recommendation 6.E41

Expert consensus	Strength of consensus ++
Because of the increased risk of intraventricular hemorrhage, fetuses under the age of 34 + 0 weeks of gestation should not be delivered by vacuum extraction.	

[67]

6.9.4 Fetal blood gas analysis

Consensus-based Recommendation 6.E42

Expert consensus	Strength of consensus +++
Fetal blood gas analysis should not be carried out for fetuses under the age of 34 + 0 weeks of gestation because of the potential risk of injury.	

6.9.5 Antibiotic prophylaxis for group B streptococcus

Consensus-based Recommendation 6.E43

Expert consensus	Strength of consensus +++
If the GBS status of a case of preterm birth is positive or unknown, antibiotic prophylaxis must be administered during delivery.	

[68]

6.9.6 Cooperation with the Neonatology Department

Consensus-based Recommendation 6.E44

Expert consensus	Strength of consensus ++
A pediatrician/neonatologist must be involved early on in the treatment and counselling of women with an imminent risk of preterm birth.	

[69–71]

The treating pediatrician must be given all information about the pregnant woman which may be important for the initial medical treatment and therapy of the preterm infant. Such information includes any medication taken, HBsAg status, blood group, CMV antibody status (up to the 32nd week of gestation), findings from any prenatal diagnostic workups, and results of microbiological screening of the pregnant woman at imminent risk of preterm birth for GBS, MRSA, MRGN as well as the results of any repeat screenings if pregnancy is prolonged.

Consensus-based Recommendation 6.E45	
Expert consensus	Strength of consensus ++
When an infant is born preterm (<GW 35 + 0), a physician with experience in neonatology must be present to directly oversee the care of the newborn infant. If there is an imminent risk of preterm birth before GW 32 + 0 and/or the estimated weight/birthweight is < 1500 g, a specialist physician with a subspecialization in neonatology must be on call.	
[72]	

6.9.7 Terminal care

Consensus-based Recommendation 6.E46	
Expert consensus	Strength of consensus +++
Specially trained staff must be called in to offer palliative and terminal care to deceased or dying newborns and their family in the perinatal phase. Terminal care is included in perinatology training. According to the tenets of the German Medical Association, offering terminal care with dignity is a key medical duty for physicians which they cannot delegate.	
[73–75]	

7 Special Aspects Relating to Twin and Multiple Pregnancies

7.1 Epidemiology and etiology

Consensus-based Statement 7.S28	
Expert consensus	Strength of consensus +++
Women carrying a multiple pregnancy have a significantly higher risk of preterm birth.	
[76, 77]	

7.2 Prevention

7.2.1 Progesterone

Consensus-based Recommendation 7.E47	
Expert consensus	Strength of consensus +++
Women must not be given progesterone to prevent preterm birth only because they are carrying twins.	
[78, 79]	

Consensus-based Recommendation 7.E48	
Expert consensus	Strength of consensus +++
Women carrying a twin pregnancy who have a cervical length of ≤ 25 mm before GW 24 + 0 as measured by transvaginal ultrasound should receive a daily dose of 200–400 mg progesterone applied intravaginally until GW 36 + 6.	

An individual patient data meta-analysis (IPDMA) of six studies [79–84] carried out by Romero et al. in 2017, which compared the application of vaginal progesterone with placebo or no treatment in 303 asymptomatic women with twin pregnancy and a cervical length of ≤ 25 mm in the second trimester, found a significant reduction in preterm births before the 33rd week of gestation (31.4 vs. 43.1%; RR 0.69 [95% CI: 0.51–0.93]) and improved neonatal outcomes (e.g., lower neonatal mortality rate [RR 0.53; 95% CI 0.35–0.81], lower incidence of respiratory distress syndrome [RR 0.70; 95% CI: 0.56–0.89], fewer neonates with a birthweight < 1500 g [RR 0.53; 95% CI: 0.35–0.80]) [85].

7.2.2 Cerclage

Consensus-based Recommendation 7.E49	
Expert consensus	Strength of consensus +++
Primary or secondary cerclage should not be placed in women with twin pregnancies.	

The first meta-analysis of three prospective randomized studies found a significantly higher preterm birth rate before the 35th week of gestation for women carrying a twin pregnancy after placement of a primary or secondary cerclage (76 vs. 36%; RR 2.15, 95% CI: 1.15–4.01) [86–89]. Another meta-analysis has since been carried out which additionally took individual patient data into account [90]. This meta-analysis found that placement of a cerclage had no negative effect on the preterm birth rate or perinatal morbidity, at least for patients with a short cervix, before the 24th week of gestation.

7.2.3 Cervical pessary for shortened cervical length

Consensus-based Recommendation 7.E50	
Expert consensus	Strength of consensus +++
A cervical pessary can be placed in individual cases with twin pregnancy and a cervical length of ≤ 25 mm before GW 24 + 0 as measured by transvaginal sonography.	

Given the fact that prospective randomized studies have reported both positive [91–93] and negative [94,95] data, the decision whether or not to carry out this procedure must be made on a case-by-case basis.

7.2.4 Cervical pessary after preterm labor and shortened cervical length

Consensus-based Statement 7.S29

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

There is some evidence from a prospective randomized study that placement of a cervical pessary in cases with twin pregnancy previously treated for preterm labor and with a shortened cervical length as measured by transvaginal ultrasound (< 20 mm between GW 24 + 0 and GW 29 + 6; < 10 mm between GW 30 + 0 and GW 33 + 6) can reduce the rate of preterm births.

In a prospective randomized study which included 132 women with twin pregnancy between GW 24 + 0 and GW 33 + 6 [96], patients who were found to have a shortened cervical length (≤ 20 mm between GW 24 + 0 and GW 29 + 6; ≤ 10 mm between GW 30 + 0 and GW 33 + 6) 48 h after treatment for preterm labor either underwent placement of a cervical pessary or received the usual standard care. The primary study outcome – i.e., the preterm rate before the 34th week of gestation – was significantly lower in the intervention group (16.4 vs. 32.3%; RR 0.51 [95% CI: 0.27–0.97]) as was the number of readmitted patients after treatment for preterm labor (5.6 vs. 21.5%; RR 0.28 [95% CI: 0.10–0.80]). Moreover, placement of a cervical pessary significantly reduced the prevalence of necrotizing enterocolitis (0 vs. 4.6%) and of neonatal sepsis (0 vs. 6.2%).

7.2.5 Emergency cerclage

Consensus-based Recommendation 7.E51

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

If the cervix has opened more than 1 cm before GW 24 + 0, emergency cerclage may be carried out even in women with a twin pregnancy with the aim of significantly prolonging the pregnancy.

As has already been established for women with singleton pregnancies, cohort studies have shown that a twin pregnancy can also be prolonged if an emergency cerclage is placed in women with an opened cervix before GW 24 + 0 [97–100].

8 Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM)

8.1 Prevalence and Etiology

Consensus-based Statement 8.S30

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

Around 3% of all pregnant women are affected by preterm premature rupture of membranes (rupture of membranes before GW 37 + 0): 0.5% before the 27th week of gestation, 1% between 27 and 34 weeks of gestation and 1% between the 34th and the 37th week of gestation.

[101]

8.2 Risk factors

Consensus-based Statement 8.S31

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

A previous history of PPROM is a significant risk factor for preterm premature rupture of membranes. The additional risk factors are similar to those for spontaneous preterm birth.

[102, 103]

8.3 Diagnostic workup

Consensus-based Recommendation 8.E52

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

In most cases, PPROM can be diagnosed by speculum examination. If there is still some uncertainty, then biochemical tests must be carried out.

[104, 105]

Consensus-based Recommendation 8.E53

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

A digital examination must be avoided in patients with PPROM.

When examining patients with PPROM, a digital examination must be avoided where possible, because digital examinations increase the risk of ascending infection and significantly reduce the latency period to delivery [106, 107].

8.4 Latency period

Consensus-based Statement 8.S32

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

More than 50% of all patients with PPROM are delivered within one week.

[108, 109]

8.5 Maternal and fetal risks

Consensus-based Statement 8.S33

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

Patients with PPROM have a risk of clinical infection. Additional risks include placental abruption and umbilical cord prolapse.

[110–115]

8.6 Triple I (► Table 6)

Consensus-based Statement 8.S34	
Expert consensus	Strength of consensus +++
Internationally, the term “Triple I” has superseded the term chorioamnionitis to differentiate maternal fever from infection or inflammation or both.	

► **Table 6** Classification of maternal fever and Triple I*.

	Definition
Maternal fever	Maternal fever is present when the orally measured temperature exceeds 39.0 °C. If the orally measured temperature is between 38.0 and 38.9 °C, the temperature should be measured again after 30 minutes. If the temperature again exceeds 38.0 °C, then maternal fever is present.
Suspicious for Triple I	Maternal fever of unclear origin together with at least one of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> ▪ fetal tachycardia of more than 160 beats/min for > 10 min ▪ maternal leukocytes > 15 000 µl without the administration of corticosteroids ▪ purulent discharge from the cervix
Confirmed Triple I	Suspicion of Triple I and objective findings of infection, such as: positive Gram staining of amniotic fluid**, low glucose concentrations (< 14 mg/dl), increased number of leukocytes (> 30 cells/mm ³), positive bacterial culture or histopathological findings*** of inflammation or infection of both of the placenta, the amniotic membranes or the umbilical cord (funisitis)

* Triple I: inflammation or infection or both; ** amniotic fluid obtained by amniocentesis; *** postpartum histopathology of the placenta [116].

8.7 Maternal and fetal risks associated with Triple I

Consensus-based Statement 8.S35	
Expert consensus	Strength of consensus +++
In addition to sepsis, maternal risks associated with Triple I include uterine dysfunction with the risk of failure to progress in labor and uterine atony post partum. In cases where delivery was by cesarean section, risks include wound infection, endomyometritis, thrombophlebitis and pelvic abscess formation.	
[117–122]	

Consensus-based Statement 8.S36	
Expert consensus	Strength of consensus +++
The fetus may develop inflammatory response syndrome as part of Triple I. Affected infants have a higher risk of sepsis post partum.	
[123, 124]	

8.8 Clinical management of PPROM before GW 22

Consensus-based Recommendation 8.E54	
Expert consensus	Strength of consensus +++
If PPROM occurs before the fetus has achieved viability, the risk of maternal sepsis, fetal pulmonary hypoplasia and fetal skeletal deformities must be discussed with the future parents.	
[125–127]	

Consensus-based Recommendation 8.E55	
Expert consensus	Strength of consensus +++
Antibiotic therapy may be considered in patients with PPROM before the fetus has achieved viability.	

As almost all studies on antibiotic therapy in cases with rupture of membranes only recruited patients after the 24 + 0 week of gestation, there are no reliable data on the administration of antibiotics before the fetus has achieved viability. But the risk that the patient may develop sepsis due to ascending infection suggests that antibiotic therapy is advisable [128]. The same regimen as the one described for PPROM between (GW 22 + 0) GW 24 + 0 and GW 33 + 6 GW can be used.

Consensus-based Recommendation 8.E56	
Expert consensus	Strength of consensus +++
Antenatal steroid administration, tocolysis and neuroprotection with magnesium must not be carried out in cases with PPROM before the fetus has achieved viability.	

8.9 Clinical management of PPROM between (GW 22 + 0) GW 24 + 0 and GW 33 + 6

Consensus-based Recommendation 8.E57	
Expert consensus	Strength of consensus +++
Recommendation: Between GW 22 + 0 and GW 23 + 6 the further course of action should be agreed upon with the parents in accordance with the German-language guideline “Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit 024–019” [Preterm infants at the limits of viability].	

8.9.1 Expectant management

Consensus-based Recommendation 8.E58	
Expert consensus	Strength of consensus ++
If PPROM occurs between GW 24 + 0 and GW 33 + 6 or between GW 22 + 0 and GW 23 + 6 if maximum therapy is requested, expectant management must be considered first if there is no immediate risk to mother or child.	

If PPROM occurs between GW 24 + 0 and GW 33 + 6 or between GW 22 + 0 and GW 23 + 6 if maximum therapy is requested, the risks of ascending infection must be weighed against the neonatal risks which can result from preterm birth (► **Table 7**). An ascending infection with chorioamnionitis, preterm placental abruption, pathological CTG, or umbilical cord prolapse are indications for immediate delivery of the fetus. Otherwise expectant management is currently the international standard of care [129].

► **Table 7** Planned delivery vs. expectant management of PPROM between the 24th and the 37th week of gestation.

Planned delivery vs. expectant management	RR	95% CI
Neonatal sepsis	0.93	0.66–1.30
Neonatal infection (positive blood culture)	1.24	0.70–2.21
RDS	1.26	1.05–1.53
Cesarean section	1.26	1.11–1.44
Perinatal mortality	1.76	0.89–3.50
Intrauterine fetal death	0.45	0.13–1.57
Neonatal mortality	2.55	1.17–5.56
Mechanical ventilation required	1.27	1.02–1.58
Transfer to neonatal intensive care unit	1.16	1.08–1.24
Chorioamnionitis	0.50	0.26–0.95
Endomyometritis	1.61	1.00–2.59
Induction of labor	2.18	2.01–2.36

[130]

8.9.2 Administration of antenatal steroids

Consensus-based Recommendation 8.E59

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

Patients with PPROM between GW 24 + 0 and GW 33 + 6 or between GW 22 and GW 23 + 6, if maximum therapy is requested, must be given antenatal steroids consisting of 2 × 12 mg betamethasone administered IM at an interval of 24 h (alternatively dexamethasone, 4 × 6 mg every 12 h).

8.9.3 Administration of antibiotics

Consensus-based Recommendation 8.E60

Expert consensus	Strength of consensus ++
------------------	--------------------------

Patients with PPROM between GW 24 + 0 and GW 33 + 6 or between GW 22 and GW 23 + 6, if maximum therapy is requested, must be given antibiotic therapy.

[131]

Consensus-based Recommendation 8.E61

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

The data are not sufficient to permit any recommendations to be made about specific therapy regimens. One option is IV administration of ampicillin over 2 days followed by 5 days of oral amoxicillin and a single oral dose of azithromycin at the start. Amoxicillin must not be combined with clavulanic acid.

[108, 129, 131]

8.9.4 Tocolysis

Consensus-based Statement 8.S37

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

Tocolysis is not associated with any significant improvement in perinatal morbidity and mortality rates in cases with PPROM.

[132]

8.9.5 Neuroprotection

See 6.8.1.

8.9.6 Maternal and fetal monitoring

Consensus-based Recommendation 8.E62

Expert consensus	Strength of consensus +++
------------------	---------------------------

Patients with PPROM must be carefully monitored for Triple I. Clinical signs include maternal fever plus one of the following: fetal tachycardia (> 160 beats/min) or leukocytes > 15 000/μl or purulent discharge from the cervix.

Pregnant women with preterm premature rupture of membranes should be routinely examined for signs of infection. In addition to the above-mentioned clinical parameters, such signs also include symptoms such as painful uterus, uterine contractions, maternal blood pressure and heart rate [116]. Blood count and CRP must additionally be monitored at least once a day. However, the benefit of daily laboratory tests is disputed [133]. Kunze et al. reported an AUC of just 0.66 for a combination of maternal fever, CRP and leukocytes to predict FIRS [134]. Musilova et al. reported a sensitivity of 47%, specificity of 96%, positive predictive value of 42% and negative predictive value of 96% for a CRP value of 17.5 mg/l in maternal serum to predict intraamniotic infection or inflammation [135].

Daily CTG monitoring of patients with PPROM is standard clinical practice. But currently there is no fetal monitoring method which can reliably detect intrauterine inflammation or infection. Neither CTG nor the use of a biophysical profile (CTG plus fetal breathing movements and other fetal movements, fetal tone and amniotic fluid volume assessment) are suitable predictors for intrauterine infection (CTG: sensitivity 39%; biophysical profile: 25%) [115].

Regular monitoring of amniotic fluid volumes is similarly of little benefit. While a reduction in amniotic fluid volume increases

the risk of umbilical cord compression and demonstrably reduces the time to the start of labor, its predictive value for a negative outcome is low [136]. The use of Doppler sonography has no proven benefits for premature rupture of membranes [137].

Consensus-based Statement 8.S38	
Expert consensus	Strength of consensus ++
The use of amniocentesis to diagnose Triple I is only useful in exceptional cases, e.g. when the source of maternal infection is not clear.	
[138]	

Consensus-based Statement 8.S39	
Expert consensus	Strength of consensus +++
The prediction of Triple I based on biochemical parameters measured in vaginal secretions is not useful according to current knowledge.	
[134, 139]	

8.9.7 Amniotic infusion

Consensus-based Statement 8.S40	
Expert consensus	Strength of consensus +++
The value of amniotic infusion in cases of PPROM cannot be sufficiently evaluated based on the data currently available.	
[140]	

8.9.8 Antibiotic prophylaxis for Group B streptococcus

See the recommendations on GBS prophylaxis.

8.9.9 Delivery

Consensus-based Recommendation 8.E63	
Expert consensus	Strength of consensus +++
Patients with PPROM between GW 24 + 0 and GW 33 + 6 or between GW 22 and GW 23 + 6, if maximum therapy is requested, can be delivered from GW 34 + 0 onwards. Indications for immediate delivery are Triple I (suspicion of Triple I or confirmed), premature placental abruption, pathological CTG or high risk, or umbilical cord prolapse.	
[129, 130]	

Consensus-based Recommendation 8.E64	
Expert consensus	Strength of consensus +++
Patients with Triple I (suspicion or confirmed) must be given antibiotics and their infant must be delivered.	

8.10 Clinical Management of PPROM between GW 34 + 0 and GW 36 + 6

Consensus-based Recommendation 6.E65	
Expert consensus	Strength of consensus +++
If preterm premature rupture of membranes occurs between GW 34 + 0 and GW 36 + 6, expectant management may be considered as an alternative to prompt delivery, with the aim of prolonging the pregnancy until GW 37 + 0. This does not apply if Group B streptococcus is detected in vaginal secretions.	

A total of 1839 women between GW 34 + 0 and GW 36 + 6 who had preterm premature rupture of membranes (PPROM) were recruited into the PPROMT trial between 2004 and 2013 [141]. Immediate induction of labor was compared with expectant management. In the study group, 21% of infants were born after the 37th week of gestation to women managed expectantly compared to only 3% in the control group. The prevalence of neonatal sepsis was the same for both groups, however respiratory distress syndrome (RDS) occurred significantly less often after expectant management. In this group, the birthweight of the children was also significantly higher and the stay in the neonatal intensive care unit or in hospital was shorter. However, as expected, uterine bleeding before or during birth occurred more often in the mothers of these children as did peripartum fever. The c-section rate was significantly lower compared to the group who had induction of labor [141].

The results of the PPROMT trial were supported by the findings of the PPROMEXIL and PPROMEXIL-2 trials [142, 143]. But if Group B streptococcus colonization was diagnosed, the prevalence of early onset sepsis was significantly higher among affected neonates (15.2 vs. 1.8%; $p = 0.04$) [144].

According to a meta-analysis of this issue which included 12 studies, expectant management was still not found to be associated with an increased prevalence of neonatal sepsis. Following immediate induction of labor, the rates for RDS, neonatal mortality, required ventilation, endomyometritis and cesarean section were significantly higher while the incidence of chorioamnionitis was lower [130]. A patient-level meta-analysis came to similar conclusions [145].

Consensus-based Recommendation 8.E66	
Expert consensus	Strength of consensus +++
Clinical monitoring and antibiotic therapy in cases with PPROM between GW 34 + 0 and GW 36 + 6 must follow the recommendations for (GW 22 + 0) GW 24 + 0 – GW 33 + 6. Antenatal steroids, tocolysis or neuroprotection with magnesium must not be administered.	

9 Psychosomatic Care and Supportive Therapy

Consensus-based Recommendation 9.E67

Expert consensus	Strength of consensus ++
------------------	--------------------------

Pregnant women admitted to hospital for premature labor and women who had a preterm birth should be offered psychosomatic care and supportive therapy.

In addition to worries about the health consequences of a preterm birth (which are difficult to estimate), therapeutic measures, which can include immobilization, medication to stop contractions and the administration of corticosteroids, may be experienced as stressful. If there are additional stresses (a previous experience of loss, prior mental health problems, partnership difficulties, etc.), then the incidence of anxiety and depression is higher [146–148]. Particularly for large families, admission of the mother to hospital represents substantial organizational pressures for the family.

There are a number of psychometric tests which are used to detect psychological and social stress factors, such as HADS, the Babytse Plus screening questionnaires, etc. [149].

Affected couples should be offered acute psychological crisis intervention, followed by offers of supportive talks and psychotherapy where necessary. This also supports parent-child bonding.

The support offered by self-help groups such as the German federal association “Das Frühgeborene Kind” [The Preterm Infant] [150] can help affected parents, and parents should be informed about such options.

Affected families should be actively offered options in the context of the Frühe Hilfe network. This is a German network that creates local and regional support systems offering coordinated services to parents and children, which aims to improve familial and social development opportunities for children and parents, both in the early stages and over the long term [151].

The “Babytse” program, which arranges the transfer of families from the regular healthcare system to the Frühe Hilfe network and other social care systems has proven to be particularly useful. The core aspect of this program is the role it plays in guiding parents to find and use the most suitable options from among the numerous local choices available.

All of these measures are services which provide compassionate support to the patient and her family and which are offered in addition to the care provided by the attending midwife.

Conflict of Interest

The conflict of interest statements of all the authors are available in the long version of the guideline.

References

- [1] 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. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 1212–1216
- [2] Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC et al.; NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016; 374: 1311–1320
- [3] SGGG. Lungenreifungsinduktion bei drohender Frühgeburt. Online: https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/56_Lungenreifungsinduktion_bei_drohender_Fruehgeburt.pdf; last access: 28.04.2019
- [4] Swiss-Paediatrics. Perinatale Betreuung an der Grenze der Lebensfähigkeit zwischen 22 und 26 vollendeten Schwangerschaftswochen. Online: http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol23/n1/pdf/10-12_0.pdf; last access: 28.04.2019
- [5] SGGG. Expertenbrief Tokolyse. Online: https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/41_Tokolyse_2013.pdf; last access: 28.04.2019
- [6] Sosa CG, Althabe F, Belizán JM et al. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (3): CD003581
- [7] 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
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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; (3): CD012031
- [11] Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR et al. Tocolytic therapy: A meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 585–594
- [12] Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e6226
- [13] 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
- [14] Vogel JP, Oladapo OT, Manu A et al. New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth. *Lancet Glob Health* 2015; 3: e589–e590
- [15] Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ et al. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (8): CD001060
- [16] [Anonymus]. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e155–e164
- [17] 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
- [18] 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
- [19] Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T et al. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (7): CD006169

- [20] 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
- [21] 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. *Reprod Health* 2016; 13: 4
- [22] Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (12): CD003927
- [23] 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; (10): CD004071
- [24] 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
- [25] Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): CD000940
- [26] 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
- [27] 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
- [28] Hermans FJR, Schuit E, Bekker MN et al. Cervical Pessary After Arrested Preterm Labor: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2018; 132: 741–749
- [29] King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD000246
- [30] Simcox R, Sin WT, Seed PT et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 368–377
- [31] Roberts D, Brown J, Medley N et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD004454
- [32] Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids for neonates born before 25 Weeks-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0176090
- [33] 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
- [34] 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 Pediatr* 2017; 171: 678–686
- [35] 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.e1
- [36] 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
- [37] 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
- [38] Melchor JC, Khalil A, Wing D et al. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHlGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 442–451
- [39] 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.e1–201.e11
- [40] 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
- [41] 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–F200
- [42] Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G et al. Physical Examination-Indicated Cerclage. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 125–135
- [43] 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
- [44] Volpe J. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995
- [45] 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; (1): CD004661
- [46] 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
- [47] 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
- [48] 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
- [49] Fogarty M, Osborn DA, Askie L et al. Delayed vs. early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 1–18
- [50] 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
- [51] 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
- [52] Muhuri PK, Macdorman MF, Menacker F. Method of delivery and neonatal mortality among very low birth weight infants in the United States. *Matern Child Health J* 2006; 10: 47–53
- [53] 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
- [54] 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
- [55] 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
- [56] 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
- [57] 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
- [58] 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

- [59] 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.e1–117.e8
- [60] Barzilay E, Gadot Y, Koren G. Safety of vaginal delivery in very low birth-weight vertex singletons: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 3724–3729
- [61] 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
- [62] Holzer I, Lehner R, Ristl R et al. Effect of delivery mode on neonatal outcome among preterm infants: an observational study. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129: 612–617
- [63] Racusin DA, Antony KM, Haase J et al. Mode of Delivery in Premature Neonates: Does It Matter? *AJP Rep* 2016; 6: e251–e259
- [64] 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
- [65] 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
- [66] 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
- [67] 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
- [68] Franz A, Härte C, Herting E für die Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) (Federführung); Kehl S für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG); Gille C für die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI); Doubek K für den Berufsverband der Frauenärzte BVF e.V.; Spellerberg B für die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Maier RF, Vetter K für die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM); Eglin K für den Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V. (BVDfK). Sepsis bei Neugeborenen-frühe Form-durch Streptokokken der Gruppe B, Prophylaxe. Online: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-020.html>; last access: 03.12.2018
- [69] Simon A (Leiter der Arbeitsgruppe), Christoph J, Geffers C et al. Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Online: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Neo_Rili.pdf?__blob=publicationFile; last access: 28.04.2019
- [70] Simon A (federführender Autor). Ergänzende Empfehlung (2011) zur „Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g“ (2007). Online: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/02_12.pdf?__blob=publicationFile; last access: 28.04.2019
- [71] Christoph J, Dame C, Eckmanns T et al. Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Online: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/42_13.pdf?__blob=publicationFile; last access: 28.04.2019
- [72] 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. Online: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1487/QFR-RL_2017-10-19_ik-2018-01-01.pdf; last access: 28.04.2019
- [73] Destatis. Todesursachen. Online: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>; last access: 28.04.2019
- [74] Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V. Leitsätze für Palliativversorgung und Trauerbegleitung in der Peri- und Neonatologie. Online: <https://www.fruehgeborene.de/fuer-fachleute/palliativversorgung-und-trauerbegleitung>; last access: 28.04.2019
- [75] Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. *Deutsches Ärzteblatt: Ausgabe A, Praxis-Ausgabe: niedergelassene Ärzte* 2011; 108: Heft 7: A346–A348. Online: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Sterbebegleitung_17022011.pdf; last access: 28.04.2019
- [76] IQTiG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. Online: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEbH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf; last access: 28.04.2019
- [77] AQUA-Institut. 16/1 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. Online: https://sqq.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GEbH_2014.pdf; last access: 28.04.2019
- [78] Dodd JM, Grivell RM, O'Brien CM et al. Prenatal administration of progesterone for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (10): CD012024
- [79] Serra V, Perales A, Meseguer J et al. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomized controlled double-blind multicentre trial. *BJOG* 2013; 120: 50–57
- [80] 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
- [81] 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
- [82] 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.e1–82.e9
- [83] 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
- [84] Rode L, Klein K, Nicolaidis 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
- [85] 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
- [86] 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
- [87] 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
- [88] 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
- [89] 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

- [90] 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
- [91] 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
- [92] Goya M, de la Calle M, Pratcorona L et al.; PECEP-Twins Trial Group. 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
- [93] 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
- [94] Nicolaidis 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.e1–3.e9
- [95] 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
- [96] Carreras E. Cervical pessary for preventing birth in Twin pregnancies with maternal short cervix after an episode of threatened preterm labour: randomised control trial. Abstract, 17th World Congress in Fetal Medicine, Athen 2018
- [97] 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
- [98] Miller ES, Rajan PV, Grobman WA. Outcomes after physical examination-indicated cerclage in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 46.e1–46.e5
- [99] Roman A, Rochelson B, Fox NS et al. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 788.e1–788.e6
- [100] 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
- [101] van der Heyden JL. Preterm prelabor rupture of membranes: different gestational ages, different problems [Thesis]. Maastricht: Maastricht University; 2014
- [102] 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
- [103] 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
- [104] 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
- [105] 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
- [106] 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
- [107] 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
- [108] 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
- [109] 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
- [110] Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 539–545
- [111] Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 471–479
- [112] Major CA, de Veciana M, 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 (2 Pt 1): 672–676
- [113] 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
- [114] 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.e1–372.e6
- [115] 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
- [116] 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
- [117] 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
- [118] 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
- [119] 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
- [120] Gibbs RS, Blanco JD, St. Clair PJ et al. Mycoplasma hominis and intrauterine infection in late pregnancy. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 303–306
- [121] 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 (6 Pt 1): 650–654
- [122] Hauth JC, Gilstrap LC, Hankins GDV et al. Term maternal and neonatal complications of acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 59–62
- [123] Gomez R, Romero R, Ghezzi F et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194–202
- [124] 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.e1–542.e11
- [125] 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
- [126] 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
- [127] Blott M, Greenough A. Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1146–1150

- [128] [Anonymous]. Obstetric Care Consensus No. 6 Summary: Periviable Birth. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 926–928
- [129] [Anonymous]. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol* 2018; 131: e14
- [130] 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; (3): CD004735
- [131] Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD001058
- [132] Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J et al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2): CD007062
- [133] Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 339–354
- [134] 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.e1–96.e98
- [135] Musilova I, Kacerovsky M, Stepan M et al. Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabour rupture of membranes. *PLoS One* 2017; 12: e0182731
- [136] 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
- [137] 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
- [138] 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
- [139] 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 prelabour rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 619.e1–619.e12
- [140] Hofmeyr GJ, Eke AC, Lawrie TA. Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (3): CD000942
- [141] 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
- [142] van der Ham DP, Vijgen SM, Nijhuis JG et al. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabour rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2012; 9: e1001208
- [143] 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.e1–276.e10
- [144] 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
- [145] Quist-Nelson J, de Ruigh AA, Seidler AL et al.; Preterm Premature Rupture of Membranes Meta-analysis (PPROMM) Collaboration. 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
- [146] Brisch KH. Prävention durch prä- und postnatale Psychotherapie. In: Brisch K-H, Hellbrügge T, Hrsg. *Die Anfänge der Eltern-Kind-Bindung. Schwangerschaft, Geburt und Psychotherapie*. Stuttgart: Klett-Cotta; 2007: 271–303
- [147] Wehkamp KH. Psychosoziale Ätiologie und psychosomatische Betreuung bei vorzeitigen Wehen. *Arch Gynecol Obstet* 1987; 242: 712–713
- [148] Mahler G, Grab D, Kächele H, Kreienberg R, Zimmer I. Geeignete Bewältigung bei drohender Frühgeburt – Expertenrating. In: Rohde A, Riecher-Rössler A, Hrsg. *Psychische Erkrankungen bei Frauen – Psychiatrie und Psychosomatik in der Gynäkologie*. Regensburg: S. Roderer Verlag; 2001: 226–232
- [149] Fisch S, Klapp C, Bergmann R et al. Psychosoziales Frühwarnsystem Babyotse Plus – Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit des Babyotse Plus Screeningbogens. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015; 219: P201_214
- [150] Frühgeborene: Für Familien. Online: <https://www.fruehgeborene.de/fuer-familien>; last access: 28.04.2019
- [151] Frühe Hilfen. Online: <https://www.fruehehilfen.de>; last access: 28.04.2019

Guideline Program

Editors

Leading Professional Medical Associations



**German Society of Gynecology and Obstetrics
(Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie
und Geburtshilfe e. V. [DGGG])**

Head Office of DGGG and Professional Societies
Hausvogteiplatz 12, DE-10117 Berlin
info@dggg.de
<http://www.dggg.de/>

President of DGGG

Prof. Dr. med. Anton Scharl
Direktor der Frauenkliniken
Klinikum St. Marien Amberg
Mariahilfbergweg 7, DE-92224 Amberg
Kliniken Nordoberpfalz AG
Söllnerstraße 16, DE-92637 Weiden

DGGG Guidelines Representatives

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik
Universitätsstraße 21–23, DE-91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer
Universitätsklinikum des Saarlandes
Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Kirrberger Straße, Gebäude 9, DE-66421 Homburg

Guidelines Coordination

Dr. med. Paul Gaß, Dr. med. Gregor Olmes, Christina Meixner
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik
Universitätsstraße 21–23, DE-91054 Erlangen
fk-dggg-leitlinien@uk-erlangen.de
<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen>



**Austrian Society of Gynecology and Obstetrics
(Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie
und Geburtshilfe [OEGGG])**

Frankgasse 8, AT-1090 Wien
stephanie.leutgeb@oeggg.at
<http://www.oeggg.at>

President of OEGGG

Prof. Dr. med. Petra Kohlberger
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien
Währinger Gürtel 18–20, AT-1090 Wien

OEGGG Guidelines Representatives

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



**Swiss Society of Gynecology and Obstetrics
(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/>

President in SGGG

Dr. med. Irène Dingeldein
Längmatt 32, CH-3280 Murten

SGGG Guidelines Representatives

Prof. Dr. med. Daniel Surbek
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Geburtshilfe und feto-maternale Medizin
Inselspital Bern
Effingerstraße 102, CH-3010 Bern

Prof. Dr. med. René Hornung
Kantonsspital St. Gallen, Frauenklinik
Rorschacher Straße 95, CH-9007 St. Gallen

Prävention und Therapie der Frühgeburt. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Niveau, AWMF-Registernummer 015/025, Februar 2019) – Teil 2 mit Empfehlungen zur tertiären Prävention der Frühgeburt und zum Management des frühen vorzeitigen Blasensprungs

Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes

Autoren

Richard Berger¹, Harald Abele², Franz Bahlmann³, Ivonne Bedei⁴, Klaus Doubek⁵, Ursula Felderhoff-Müser⁶, Herbert Fluhr⁷, Yves Garnier⁸, Susanne Grylka-Baesclin⁹, Hanns Helmer¹⁰, Egbert Herting¹¹, Markus Hoopmann², Irene Hösl¹², Udo Hoyme¹³, Alexandra Jendreizeck¹⁴, Harald Krentel¹⁵, Ruben Kuon¹⁶, Wolf Lütje¹⁷, Silke Mader¹⁸, Holger Maul¹⁹, Werner Mendling²⁰, Barbara Mitschdörfer¹⁴, Tatjana Nicin²¹, Monika Nothacker²², Dirk Olbertz²³, Werner Rath²⁴, Claudia Roll²⁵, Dietmar Schlembach²⁶, Ekkehard Schleußner²⁷, Florian Schütz¹⁶, Vanadin Seifert-Klauss²⁸, Susanne Steppat²⁹, Daniel Surbek³⁰

Institute

- | | |
|--|--|
| 1 Frauenklinik, Marienhaus Klinikum Neuwied, Neuwied | 20 Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe an der Frauenklinik, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Wuppertal |
| 2 Frauenklinik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen | 21 Frauenklinik, Klinikum Hanau, Hanau |
| 3 Frauenklinik, Bürgerhospital Frankfurt, Frankfurt am Main | 22 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Berlin |
| 4 Frauenklinik, Klinikum Frankfurt Höchst, Frankfurt am Main | 23 Abteilung Neonatologie und neonatologische Intensivmedizin, Klinikum Südstadt Rostock, Rostock |
| 5 Frauenarztpraxis, Wiesbaden | 24 Emeritus, Universitätsklinikum Aachen, Aachen |
| 6 Klinik für Kinderheilkunde I/Perinatalzentrum, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen | 25 Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke, Datteln |
| 7 Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg | 26 Klinik für Geburtsmedizin, Klinikum Neukölln/Berlin Vivantes Netzwerk für Gesundheit, Berlin |
| 8 Frauenklinik, Klinikum Osnabrück, Osnabrück | 27 Klinik für Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena |
| 9 Zürcher Hochschule für angewandte Wissenschaften, Institut für Hebammen, Zürich, Schweiz | 28 Frauenklinik, Universitätsklinikum rechts der Isar München, München |
| 10 Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich | 29 Deutscher Hebammenverband |
| 11 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck | 30 Universitäts-Frauenklinik, Inselspital, Universität Bern, Bern, Schweiz |
| 12 Frauenklinik, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz | |
| 13 Frauenklinik, IIm-Kreis-Kliniken, Arnstadt | |
| 14 Bundesverband das frühgeborene Kind | |
| 15 Frauenklinik, Annahospital Herne, Elisabethgruppe Katholische Kliniken Rhein Ruhr, Herne | |
| 16 Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg | |
| 17 Frauenklinik, Evangelisches Amalie Sieveking-Krankenhaus Hamburg, Hamburg | |
| 18 European Foundation for the Care of the Newborn Infants | |
| 19 Frauenklinik, Asklepios Kliniken Hamburg, Hamburg | |

Schlüsselwörter

Frühgeburt, vorzeitige Wehentätigkeit, Zervixinsuffizienz, früher vorzeitiger Blasensprung

Key words

preterm birth, preterm labor, cervical insufficiency, preterm premature rupture of membranes

eingereicht 30.4.2019
akzeptiert 30.4.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0903-2735>
Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 813–833 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

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

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel Offizielle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) und der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Ziel der Leitlinie ist es, die Prädiktion, die Prävention und das Management der Frühgeburt anhand der aktuellen Literatur, der Erfahrung der Mitglieder der Leitlinienkommission einschließlich der Sicht der Selbsthilfe evidenzbasiert zu verbessern.

Methoden Anhand der internationalen Literatur entwickelten die Mitglieder der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen Empfehlungen und Statements. Diese wurden in

einem formalen Prozess (strukturierte Konsensuskonferenzen mit neutraler Moderation, schriftliche Delphi-Abstimmung) verabschiedet.

Empfehlungen Der Teil 2 dieser Kurzversion der Leitlinie zeigt Statements und Empfehlungen zur tertiären Prävention der Frühgeburt sowie zum Management des frühen vorzeitigen Blasensprungs.

ABSTRACT

Aims This is an official guideline of the German Society for Gynecology and Obstetrics (DGGG), the Austrian Society for Gynecology and Obstetrics (ÖGGG) and the Swiss Society for Gynecology and Obstetrics (SGGG). The aim of this guideline is to improve the prediction, prevention and management of preterm birth based on evidence obtained from recently published scientific literature, the experience of the members of the guideline commission and the views of self-help groups.

Methods The members of the participating medical societies and organizations developed Recommendations and Statements based on the international literature. The Recommendations and Statements were adopted following a formal consensus process (structured consensus conference with neutral moderation, voting done in writing using the Delphi method to achieve consensus).

Recommendations Part 2 of this short version of the guideline presents Statements and Recommendations on the tertiary prevention of preterm birth and the management of preterm premature rupture of membranes.

I Leitlinieninformationen

Leitlinienprogramm

Informationen hierzu finden Sie am Ende der Leitlinie.

Zitierweise

Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 813–833

Leitliniendokumente

Die vollständige Langfassung und eine DIA-Version dieser Leitlinie sowie eine Aufstellung der Interessenkonflikte aller Autoren und ein Leitlinienreport zum methodischen Vorgehen inkl. des Interessenkonfliktmanagements befinden sich auf der Homepage der AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-025.html>

Leitliniengruppe (► Tab. 1)

► **Tab. 1** 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.

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/AWMF/ Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/Organisation/Verein
Prof. Dr. Harald Abele	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG) – Sektion Frühgeburt
Prof. Dr. Franz Bahlmann	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)
Dr. Ivonne Bedei	DGGG – Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e. V. (AGKJ)
Prof. Dr. Richard Berger	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Dr. Klaus Doubek	Berufsverband der Frauenärzte e. V. (BVF)
Prof. Dr. Ursula Felderhoff-Müser	Gesellschaft für neonatale und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
Prof. Dr. Herbert Fluhr	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe (AGIM)
PD Dr. Dr. Yves Garnier	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG) – Sektion Frühgeburt
Dr. Susanne Grylka-Baeschlin	Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaften (DGHWi)
Prof. Dr. Hanns Helmer	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)
Prof. Dr. Egbert Herting	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Prof. Dr. Markus Hoopmann	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Ultraschalldiagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe (ARGUS)
Prof. Dr. Irene Hösli	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Prof. Dr. Dr. h. c. Udo Hoyme	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII)
Alexandra Jendreizeck	Bundesverband „Das frühgeborene Kind“
Dr. Harald Krentel	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit (FIDE)
PD Dr. Ruben Kuon	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Dr. Wolf Lütje	DGGG – Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e. V. (DGPPFG)
Silke Mader	European Foundation for the Care of the Newborn Infants (EFCNI)
PD Dr. Holger Maul	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)
Prof. Dr. Werner Mendling	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII)
Barbara Mitschdörfer	Bundesverband „Das frühgeborene Kind“
Tatjana Nicin	Deutscher Hebammenverband (DHV)
Dr. Dirk Olbertz	Gesellschaft für neonatale und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
Prof. Dr. Werner Rath	Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM)
Prof. Dr. Claudia Roll	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)
PD Dr. Dietmar Schlembach	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG) – Sektion Präeklampsie
Prof. Dr. Ekkehard Schleußner	DGGG – Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e. V. (DGPPFG)
Prof. Dr. Florian Schütz	DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe (AGIM)
Prof. Dr. Vanadin Seifert-Klauss	DGGG – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e. V. (DGGEF)
Susanne Steppat	Deutscher Hebammenverband (DHV)
Prof. Dr. Daniel Surbek	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Verwendete Abkürzungen

AFP	Alpha Fetoprotein
AUC	Area under the Curve
COX	Cyclooxygenase
CPAP	Continuous positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Kardiotokografie
ffN	Fibronektin
FIRS	Fetal inflammatory Response Syndrome

GBS	Streptokokken der serologischen Gruppe B
IGFBP-1	Insulin-like Growth factor-binding Protein-1
IL-6	Interleukin-6
KI	Konfidenzintervall
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal Intensive 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
PIVH	peri-/intraventrikuläre Hirnblutung
PPROM	früher vorzeitiger Blasensprung
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Respiratory Distress Syndrome
RR	relatives Risiko
SSW	Schwangerschaftswoche
TMMV	totaler Muttermundverschluss
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
Triple I	Intrauterine Inflammation or Infection or both
Z. n.	Zustand nach

II Leitlinienverwendung

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

Ambulanter und/oder stationärer Versorgungsbereich

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an Gynäkologinnen/Gynäkologen in der Niederlassung, Gynäkologinnen/Gynäkologen mit Klinikanzustellung, Kinderärztinnen/Kinderärzte mit Klinikanzustellung, Hebammen in der Niederlassung und Hebammen mit Klinikanzustellung. Weitere Adressaten sind Interessenvertretungen 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 medizinischen Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften, Organisationen und Vereine sowie durch den Vorstand der DGGG, SGGG, OEGGG sowie der DGGG/OEGGG/SGGG-Leitlinienkommission im Februar 2019 bestätigt und damit in ihrem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer vom 01.02.2019 bis 31.01.2022. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt. Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissensstand kann ebenso die Dauer verlängert werden.

III Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 1.0) 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 evidenzrecherchebasierte (S2e) oder strukturelle konsensbasierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren. Diese Leitlinie entspricht der Stufe: S2k

Empfehlungsgraduierung

Die Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Statements und Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden (► Tab. 2).

► Tab. 2 Graduierung von Empfehlungen.

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

Die oben aufgeführte Einteilung von „Empfehlungen“ entspricht neben der Bewertung der Evidenz auch der klinischen Relevanz der zugrunde liegenden Studien und ihren nicht in der Graduierung der Evidenz aufgeführten Maßen/Faktoren, wie die Wahl des Patientenkollektivs, Intention-to-treat- oder Per-Protocol-Outcome-Analysen, ärztliches bzw. ethisches Handeln gegenüber dem Patienten, länderspezifische Anwendbarkeit usw.

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 formulierten 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 (► Tab. 3).

► **Tab. 3** 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
-	kein Konsens	Zustimmung von < 51% der Teilnehmer

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensusentscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund von fehlender 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“).

Addendum 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 Schädel-lage ein individuelles Entbindungsmanagement, das die maternale und fetale klinische Situation berücksichtigt und auch eine Vaginalgeburt als Geburtsmodus in den klinischen Entscheidungsprozess einschließt [1].

zu 6.6.5 Applikation antenataler Steroide bei später Frühgeburt

Aufgrund der Ergebnisse des ALPS-Trials [2] und der Empfehlungen der Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM) ist die OEGGG der Ansicht, dass die Applikation antenataler Steroide in SSW 34 + 0 bis 36 + 6 nach den Vorgaben der SMFM erwogen werden kann.

Addendum SGGG

zu 6.6. Applikation antenataler Steroide

In Bezug auf dieses Kapitel wird auf den SGGG Expertenbrief Nr. 56 „Glucocorticoidtherapie zur antenatalen Lungenreifung bei drohender Frühgeburt: Indikationen und Dosierung“ verwie-

sen. *Begründung:* Die evidenzbasierten Empfehlungen in der Schweiz differieren leicht zu dieser LL, insbesondere hinsichtlich Gabe von antenatalen Glukokortikoiden 34 + 0 bis 36 + 0 SSW [3].

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 sind aktuell in Überarbeitung [4].

zu 6.2. Tokolyse

In Bezug auf tokolytische Medikamente sind in der Schweiz Beta-mimetika zur Tokolyse zugelassen und als Tokolytikum der 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 [5].

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 Leitlinie

6 Tertiäre Prävention

6.1 Bettruhe

Konsensbasiertes Statement 6.S21	
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.	
[6–10]	

6.2 Tokolyse

Konsensbasierte Empfehlung 6.E18	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Tokolyse soll mit dem Ziel durchgeführt werden, die Schwangerschaft um mindestens 48 h zu verlängern. Dies ermöglicht die Applikation antenataler Steroide und den In-utero-Transfer in ein Perinatalzentrum mit neonatologischer Intensivstation.	

6.2.1 Indikationen

Konsensbasierte Empfehlung 6.E19

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Eine medikamentöse Wehenhemmung sollte erfolgen bei spontanen, regelmäßigen vorzeitigen Wehen $\geq 4/20$ min in Verbindung mit einer Verkürzung der funktionellen Zervixlänge (transvaginale Messung) und/oder Eröffnung der Zervix.

Konsensbasiertes Statement 6.S22

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

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

Konsensbasiertes Statement 6.S23

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

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

[11, 12]

6.2.2 Medikamente

Konsensbasierte Empfehlung 6.E20

Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
-----------------	--------------------

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

Betasympathomimetika weisen unter allen Tokolytika neben dem größten Überwachungsaufwand auch die höchste Rate maternalen (bis zu 80% kardiovaskulärer) und fetaler Nebenwirkungen auf [12]. Hinzukommt das Problem des Lungenödems bei ca. 1/350 Anwendungen [13]. Sie sollten daher nicht mehr zur Tokolyse eingesetzt werden [14].

Zu Magnesiumsulfat als Tokolytikum ist die Datenlage kontrovers. In Metaanalysen [11, 12] war Magnesiumsulfat hinsichtlich der Verlängerung der Schwangerschaft um 48 h tokolytisch effektiv im Vergleich zu Placebo (OR 2,46; 95%-KI 1,58–4,94), demgegenüber stehen die Ergebnisse und Aussagen des Cochrane Review 2014 [15], generiert aus 37 Studien mit 3571 Schwangeren. Danach ist Magnesiumsulfat zur Schwangerschaftsverlängerung über 48 h nicht wirksamer als Placebo oder keine Therapie und senkt die Frühgeburtenrate nicht. Allerdings ist die tokolytische Effizienz von Magnesiumsulfat dosisabhängig und dementsprechend auch die Häufigkeit maternalen Nebenwirkungen. In internationalen Leitlinien wird Magnesiumsulfat nicht mehr zur Tokolyse empfohlen [16–18].

Konsensbasierte Empfehlung 6.E21

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.

[11, 12]

6.2.3 Kombination mehrerer Tokolytika

Konsensbasierte Empfehlung 6.E22

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.

[13, 19]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E23

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Eine Kombination von Tokolytika mit oralem/vaginalem Progesteron („adjunktive Tokolyse“) sollte derzeit aufgrund der unzureichenden Studienlage nicht erfolgen.

[20]

6.2.4 Tokolyse bei extremer Frühgeburt, Mehrlingen und intrauteriner Wachstumsrestriktion

Konsensbasiertes Statement 6.S24

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Für den Einsatz von Tokolytika bei extremer Frühgeburt, Mehrlingen und intrauteriner Wachstumsrestriktion fehlt die Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien. Ihr Einsatz ist eine Einzelfallentscheidung.

[21]

6.2.5 Dauertokolyse

Konsensbasierte Empfehlung 6.E24

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Die Dauer- oder Erhaltungstokolyse (mehrheitlich definiert als Tokolyse > 48 h) sollte nachzeitigem Kenntnisstand zur Senkung der Frühgeburtenrate sowie der neonatalen Morbidität und Mortalität nicht eingesetzt werden.

[22–25]

6.3 Progesteron als Erhaltungstokolyse

Konsensbasierte Empfehlung 6.E25	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Schwangere mit Einlingsschwangerschaft sollten nach erfolgter Tokolyse zur Erhaltungsbehandlung kein Progesteron zur Prävention einer Frühgeburt erhalten.	

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 mit selektivem Einschluss der hochqualitativen Studien zu diesem Thema zeigt, dass der Einsatz von Progesteron zur Erhaltungstokolyse die Rate einer Frühgeburt < 37 SSW nicht signifikant reduziert (OR 1,23, 95%-KI 0,91–1,67) [26].

6.4 Zervixpessar nach vorzeitiger Wehentätigkeit und verkürzter Zervixlänge

Konsensbasiertes Statement 6.S25	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Es gibt Hinweise aus einer prospektiv randomisierten Studie, dass bei Schwangeren nach behandelter vorzeitiger Wehentätigkeit und vaginalsonografisch verkürzter Zervixlänge (< 25 mm zwischen 24 + 0 und 29 + 6 SSW; < 15 mm zwischen 30 + 0 und 33 + 6 SSW) die Anlage eines Zervixpessars die Frühgeburtenrate senken kann.	

Kürzlich publizierten Pratcorona et al. eine prospektiv randomisierte Studie, in die 357 Patientinnen zwischen 24 + 0 und 33 + 6 SSW eingeschlossen wurden [27]. Hatten die Patientinnen 48 h nach therapierter vorzeitiger Wehentätigkeit eine verkürzte Zervixlänge (≤ 25 mm zwischen 24 + 0 und 29 + 6 SSW; ≤ 15 mm zwischen 30 + 0 und 33 + 6 SSW), erhielten sie entweder ein Zervixpessar oder das übliche Standardmanagement. Das primäre Studienziel, die Frühgeburtenrate < 34 SSW, war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (10,7 vs. 13,7%; RR 0,78 [95%-KI 0,45–1,38]). Allerdings war die Frühgeburtenrate vor 37 SSW signifikant geringer nach Zervixpessar (14,7 vs. 25,1%; RR 0,58 [95%-KI 0,38–0,90]) sowie die Anzahl an wieder aufgenommenen Patientinnen nach behandelter vorzeitiger Wehentätigkeit (4,5 vs. 20,0%; RR 0,23 [95%-KI 0,11–0,47]). Diese Ergebnisse konnten im APOSTEL VI-Trial allerdings nicht bestätigt werden [28].

6.5 Antibiotikagabe bei vorzeitiger Wehentätigkeit

Konsensbasierte Empfehlung 6.E26	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Schwangere mit vorzeitiger Wehentätigkeit ohne Blasensprung sollen nicht antibiotisch therapiert werden mit dem Ziel, die Schwangerschaftsdauer zu verlängern oder die neonatale Morbidität zu senken.	

Metaanalysen zeigen keinen Effekt einer Antibiotikagabe bei Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit ohne Blasensprung auf die Schwangerschaftsdauer, die Frühgeburtenrate, das Atemnotsyndrom oder die neonatale Sepsis [29, 30]. Vor diesem Hintergrund müssen auch potenzielle Gefahren einer nicht indizierten Antibiotikagabe diskutiert werden.

6.6 Applikation antenataler Steroide

6.6.1 Applikation und Dosierung

Konsensbasierte Empfehlung 6.E27	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit unmittelbar drohender Frühgeburt vor 34 + 0 SSW soll die Applikation antenataler Steroide mit 2 × 12 mg Betamethason i. m. im Abstand von 24 h erfolgen (alternativ Dexamethason, 4 × 6 mg alle 12 h).	
[31]	

6.6.2 Ab welcher Schwangerschaftswoche?

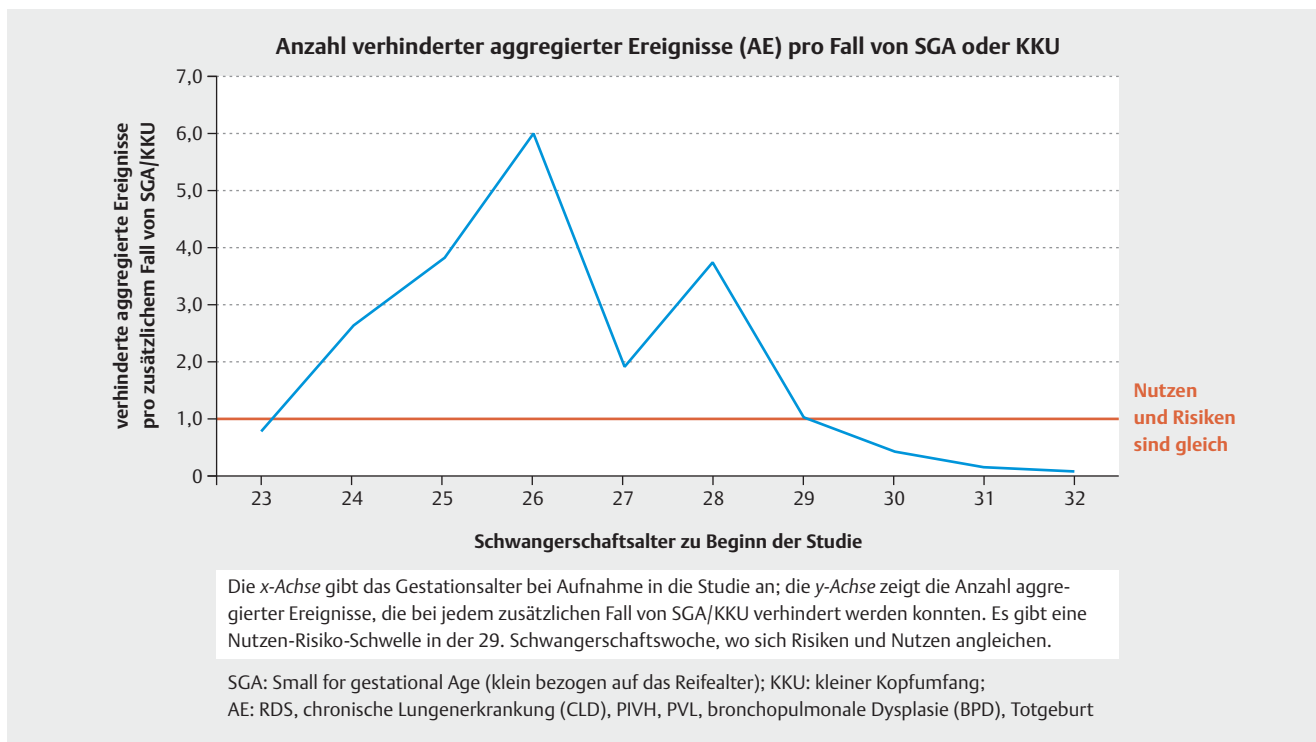
Konsensbasierte Empfehlung 6.E28	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Auch bei drohender Frühgeburt < 24 + 0 SSW sollte die Applikation antenataler Steroide erfolgen, falls eine neonatal-intensivmedizinische Maximaltherapie geplant ist.	

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse konnte 8 nicht randomisierte Studien zu diesem Thema detektieren [32]. Der Einfluss einer einmaligen Gabe von Kortikosteroiden in 22 + 0 bis 23 + 6 SSW auf die neonatale Mortalität und Morbidität ist in ► **Tab. 4** und **5** dargestellt.

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.

► **Tab. 4** Effekte antenataler Steroide auf das Outcome von Kindern zwischen 22 + 0 und 22 + 6 SSW [32].

22 + 0–22 + 6 SSW	OR	95%-KI
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



► **Abb. 1** Nutzen einer Applikation antenataler Steroide in Abhängigkeit vom Gestationsalter [33]

► **Tab. 5** Effekte antenataler Steroide auf das Outcome von Kindern zwischen 23 + 0 und 23 + 6 SSW [32].

23 + 0 – 23 + 6 SSW	OR	95%-KI
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

6.6.3 Wiederholte Gabe antenataler Steroide

Konsensbasierte Empfehlung 6.E29

Expertenkonsens **Konsensusstärke +++**

Frauen, bei denen vor 29 + 0 SSW wegen drohender Frühgeburt vor mehr als 7 Tage Steroide appliziert wurden, können nach Reevaluation bei zunehmendem Risiko für eine unmittelbar eintretende Frühgeburt eine weitere Steroidgabe erhalten.

Die Balance zwischen den Vor- und Nachteilen einer wiederholten Applikation antenataler Steroide haben Zephyrin und Mitarbeiter mittels eines Markov-Modells untersucht [33]. Das verbesserte neonatale Outcome nach mehrfacher Glukokortikoid-Applikation wurde dem Risiko einer fetalen Wachstumsrestriktion gegenübergestellt. Nach 29 + 0 SSW war die erneute Applikation antenataler Steroide mit zunehmenden Nachteilen für die Kinder verbunden (► **Abb. 1**). Eine erneute Applikation antenataler Steroide sollte

damit auf Patientinnen mit sehr niedrigem Schwangerschaftsalter (< 29 + 0 SSW) beschränkt werden.

6.6.4 Timing der Applikation antenataler Steroide

Konsensbasiertes Statement 6.S26

Expertenkonsens **Konsensusstärke +++**

Der Zeitpunkt und die Indikation zur antenatalen Steroidgabe soll wohl überlegt sein, da die neonatale Morbidität und Mortalität nur in einem Intervall zwischen 24 h und 7 Tage nach der ersten Applikation gesenkt werden kann. Es gibt Hinweise, dass die Gabe von antenatalen Steroiden bereits vor 24 h wirkt.

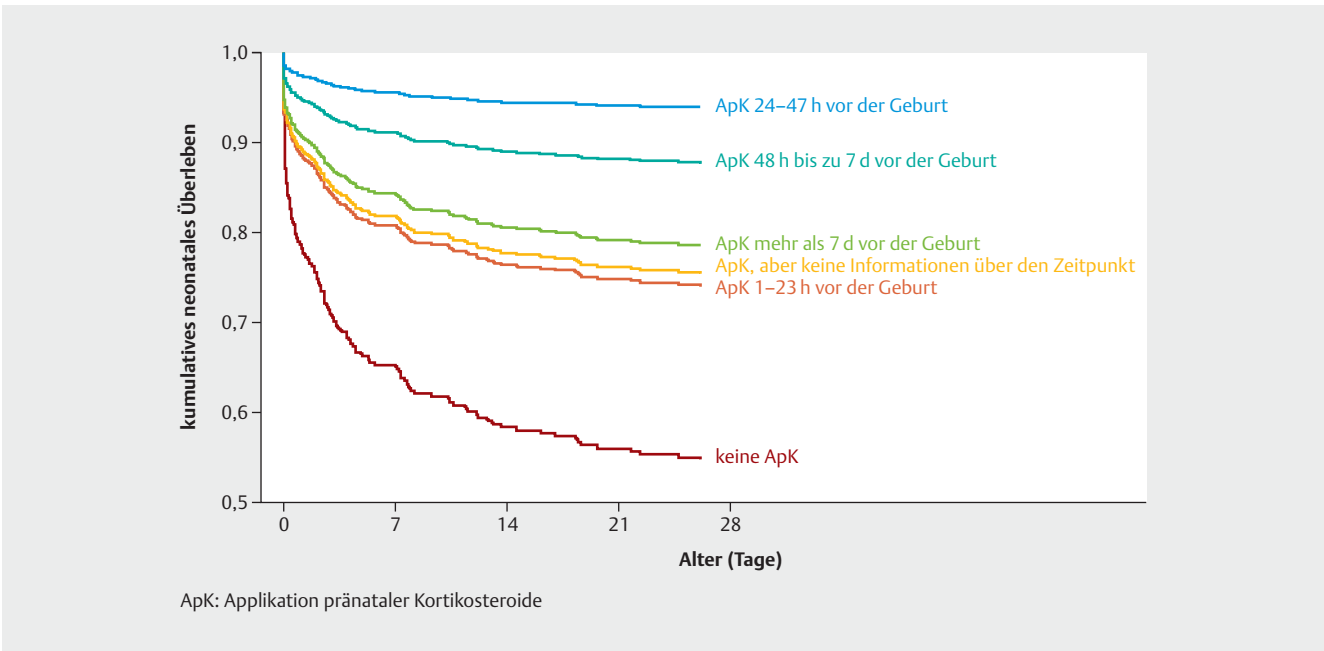
Mittlerweile liegt eine Reihe von Kohortenstudien vor, die zeigen, dass die perinatale Morbidität und Mortalität signifikant vom Timing der Lungenreife abhängt [34–36]. Beispielhaft ist in ► **Abb. 2** das neonatale Überleben bei frühgeborenen Kindern ≤ 26 SSW dargestellt [36].

Konsensbasierte Empfehlung 6.E30

Expertenkonsens **Konsensusstärke +++**

Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, die eine vaginalsonografisch 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.

[37,38]



► **Abb. 2** Überleben sehr unreifer Kinder (< 26 SSW) in Abhängigkeit vom Timing der Applikation antenataler Steroide [36].

Konsensbasierte Empfehlung 6.E31	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Auf eine sogenannte Schnellreifung, Applikation der zweiten Dosis Beta-methason nach bereits 12 anstatt 24 h, soll verzichtet werden, da hierdurch das Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis signifikant erhöht wird.	
[39]	

6.6.5 Applikation antenataler Steroide bei später Frühgeburt

Konsensbasierte Empfehlung 6.E32	
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 psychomotorischen Entwicklung im späteren Lebensalter vorliegen.	

Der ALPS-Trial zeigte eine signifikante Reduktion respiratorischer Störungen bei Kindern von Frauen mit später Frühgeburt zwischen 34 + 0 und 36 + 5 SSW, die antenatal 2 × 12 mg Betamethason i.m. erhalten hatten [2]. Auch im ASTECS-Trial, in dem Müttern mit elektiver Sectio am Termin antenatal 2 × 12 mg Beta-methason appliziert wurde, konnte eine signifikante Reduktion des RDS bei den geborenen Kindern beobachtet werden [40]. Allerdings zeigte sich, dass beim „school assessment“ 10 Jahre später von den Lehrern signifikant mehr Kinder aus der Behandlungsgruppe im unteren Leistungsquartil und weniger Kinder im oberen Leistungsquartil eingeordnet wurden [41]. Bisher

liegen für den ALPS-Trial keine Nachuntersuchungen zu den Kindern vor. Deshalb sollte bis auf weiteres bei dieser Patientengruppe keine antenatale Kortikoid-Applikation erfolgen.

6.7 Notfallzerklage

Konsensbasierte Empfehlung 6.E33	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei mehr als 1 cm eröffnetem Muttermund vor 24 + 0 SSW in Einlingschwangerschaften kann eine Notfallzerklage angelegt werden mit dem Ziel, eine signifikante Prolongation der Schwangerschaft zu erreichen.	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E34	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen mit Notfallzerklage sollten perioperativ Indometacin und Antibiotika erhalten.	

Eine 2015 publizierte Metaanalyse (n = 772 Frauen aus 11 Studien, n = 496 erhielten eine Notfallzerklage, n = 276 expektatives Vorgehen) zeigte eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaftsdauer und Senkung der perinatalen Mortalität nach Anlage einer Notfallzerklage bei geöffnetem Muttermund (Schwangerschaftsdauer plus 5,4 Wochen, Senkung der perinatalen Mortalität von 58,5 auf 29,1%) [42]. Durch die Applikation von Indometacin und Cephazolin wird der Anteil der Frauen, die innerhalb der nächsten 4 Wochen nicht entbinden, erhöht (92,3 vs. 62,5%) [43].

6.8 Neuroprotektion

Konsensbasiertes Statement 6.S27

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Die typische Hirnschädigung des unreifen Neugeborenen ist die peri-/intraventrikuläre Hirnblutung (PIVH) und die periventrikuläre Leukomalazie (PVL)/diffuse Schädigung der weißen Hirnsubstanz.

[44]

6.8.1 Magnesium

Konsensbasierte Empfehlung 6.E35

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Steht bei Patientinnen eine Frühgeburt < 32 SSW unmittelbar bevor, kann Magnesium intravenös zur fetalen Neuroprotektion appliziert werden.

[45, 46]

Die Therapie sollte mit einem Bolus von 4–6 g innerhalb von 30 min gestartet werden, dem eine Erhaltungsdosis von 1–2 g für 12 h folgt. Ziel ist es, den Magnesiumspiegel im maternalen Serum zu verdoppeln. Sollte die Geburt nicht innerhalb von 12 h eintreten, kann die Magnesium-Applikation auch zu einem späteren Zeitpunkt bei erneut drohender Frühgeburt wieder begonnen werden.

6.8.2 Spätes Abnabeln

Konsensbasierte Empfehlung 6.E36

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Bei frühgeborenen Kindern sollte spät abgenabelt oder die Nabelschnur mehrfach ausgestrichen werden.

[47–49]

6.9 Entbindung

6.9.1 Entbindung in Abhängigkeit von der Kindslage

Konsensbasierte Empfehlung 6.E37

Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
-----------------	--------------------

Bei Schwangeren < 30 + 0 SSW kann im Falle einer Schädellage bei individueller Risiko-/Nutzenabwägung eine Sectio caesarea erwogen werden.

[50–63]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E38

Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
-----------------	--------------------

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

[64]

6.9.2 Sectio caesarea per Uteruslängsschnitt

Konsensbasierte Empfehlung 6.E39

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

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

Konsensbasierte Empfehlung 6.E40

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Aufgrund des erhöhten Risikos für eine Uterusruptur soll bei Z. n. Sectio mit Uteruslängsschnitt bei allen folgenden Geburten eine primäre Re-Sectio durchgeführt werden.

[65, 66]

6.9.3 Vaginal-operative Entbindung

Konsensbasierte Empfehlung 6.E41

Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
-----------------	--------------------

Aufgrund des erhöhten Risikos für eine intraventrikuläre Hirnblutung sollte unterhalb von 34 + 0 SSW eine Kindsentwicklung per Vakuumextraktion unterlassen werden.

[67]

6.9.4 Fetalblutanalyse

Konsensbasierte Empfehlung 6.E42

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Unterhalb von 34 + 0 SSW sollte aufgrund potenzieller Verletzungsrisiken keine Fetalblutanalyse erfolgen.

6.9.5 Antibiotikaprophylaxe bei B-Streptokokken

Konsensbasierte Empfehlung 6.E43

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Ist bei einer Frühgeburt der GBS-Status positiv oder unbekannt, soll eine subpartale Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden.

[68]

6.9.6 Zusammenarbeit mit Neonatologie

Konsensbasierte Empfehlung 6.E44

Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
-----------------	--------------------

Ein Pädiater/Neonatologe soll frühzeitig in die Behandlung und Beratung bei drohender Frühgeburt einbezogen werden.

[69–71]

Dem betreuenden Pädiater sollen alle Informationen zu der Schwangeren, die wichtig sind für die Erstversorgung und Behandlung des Frühgeborenen, übermittelt werden. Dies sind u. a. Medikamente, der HBsAg-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.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E45	
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 < 1500 g soll ein Facharzt mit der Schwerpunktbezeichnung „Neonatalogie“ in Rufbereitschaft verfügbar sein.	
[72]	

6.9.7 Sterbebegleitung

Konsensbasierte Empfehlung 6.E46	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Für Palliativversorgung und Sterbebegleitung in der Perinatalphase ist für verstorbene bzw. im Sterbeprozess befindliche Neugeborene und ihre Familie speziell geschultes Personal hinzuzuziehen. Die Sterbebegleitung gehört zu den Ausbildungsinhalten in der Perinatalogie. Die würdevolle Sterbebegleitung ist nach den Grundsätzen der Bundesärztekammer eine zentrale, nicht zu delegierende ärztliche Aufgabe.	
[73 – 75]	

7 Besonderheiten bei Gemini und höhergradigen Mehrlingen

7.1 Epidemiologie und Ätiologie

Konsensbasiertes Statement 7.S28	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Mehrlingsschwangere haben ein signifikant erhöhtes Frühgeburtsrisiko.	
[76, 77]	

7.2 Prävention

7.2.1 Progesteron

Konsensbasierte Empfehlung 7.E47	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Nur aufgrund des Vorliegens einer Zwillingschwangerschaft sollen Frauen kein Progesteron zur Prävention einer Frühgeburt erhalten.	
[78, 79]	

Konsensbasierte Empfehlung 7.E48	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen mit Zwillingschwangerschaft, deren vaginalsonografisch gemessene Zervixlänge vor 24 + 0 SSW \leq 25 mm beträgt, sollten täglich 200–400 mg Progesteron intravaginal bis 36 + 6 SSW erhalten.	

Eine Metaanalyse individueller Patientendaten (individual patient data meta-analysis, IPDMA) von Romero et al. aus dem Jahr 2017 mit 6 Studien [79–84], welche die Gabe von vaginalem Progesteron gegen Placebo oder keine Behandlung bei $n = 303$ asymptomatischen Zwillingschwangerschaften mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm im 2. Trimester untersuchte, konnte eine signifikante Reduktion einer Frühgeburt vor 33 SSW (31,4 vs. 43,1%; RR 0,69 [95%-KI, 0,51–0,93]) sowie ein verbessertes neonatales Outcome aufzeigen (z. B. Reduktion eines neonatalen Todes [RR 0,53, 95%-KI 0,35–0,81], eines Atemnotsyndroms [RR 0,70, 95%-KI 0,56–0,89], Geburtsgewicht < 1500 g [RR 0,53, 95%-KI 0,35–0,80]) [85].

7.2.2 Zerklage

Konsensbasierte Empfehlung 7.E49	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Zwillingschwangeren sollte keine primäre oder sekundäre Zerklage angelegt werden.	

Eine erste Metaanalyse von 3 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%-KI 1,15–4,01) [86–89]. Mittlerweile liegt nun eine weitere Metaanalyse vor, die zusätzlich individuelle Patientendaten berücksichtigte [90]. Diese Untersuchung konnte zumindest für Patientinnen mit kurzer Zervix vor 24 SSW keinen negativen Effekt einer Zerklage auf die Frühgeburtenrate oder perinatale Morbidität aufzeigen.

7.2.3 Zervixpessar bei verkürzter Zervixlänge

Konsensbasierte Empfehlung 7.E50	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit Zwillingschwangerschaft, deren vaginalsonografisch gemessene Zervixlänge vor 24 + 0 SSW \leq 25 mm beträgt, kann die Anlage eines Zervixpessars im Einzelfall erfolgen.	

Vor dem Hintergrund sowohl positiver [91–93] als auch negativer [94, 95] Daten aus prospektiv randomisierten Studien bleibt diese Intervention eine Einzelfallentscheidung.

7.2.4 Zervixpessar nach vorzeitiger Wehentätigkeit und verkürzter Zervixlänge

Konsensbasiertes Statement 7.S29

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Es gibt Hinweise aus einer prospektiv randomisierten Studie, dass bei Zwillingsschwangeren nach behandelter vorzeitiger Wehentätigkeit und vaginalsonografisch verkürzter Zervixlänge (< 20 mm zwischen 24 + 0 und 29 + 6 SSW; < 10 mm zwischen 30 + 0 und 33 + 6 SSW) die Anlage eines Zervixpessars die Frühgeburtenrate senken kann.

In einer prospektiv randomisierten Studie, in die 132 Zwillingsschwangere zwischen 24 + 0 und 33 + 6 SSW eingeschlossen wurden [96], erhielten Patientinnen, die 48 h 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) aufwiesen, entweder ein Zervixpessar oder das übliche Standardmanagement. Das primäre Studienziel, die Frühgeburtenrate < 34 SSW, war in der Interventionsgruppe signifikant reduziert (16,4 vs. 32,3%; RR 0,51 [95%-KI 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%-KI 0,10–0,80]). Darüber hinaus wurde durch die Einlage eines Zervixpessars die Prävalenz der nekrotisierenden Enterokolitis (0 vs. 4,6%) und der neonatalen Sepsis (0 vs. 6,2%) signifikant gesenkt.

7.2.5 Notfallzerklage

Konsensbasierte Empfehlung 7.E51

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Bei mehr als 1 cm eröffnetem Muttermund vor 24 + 0 SSW kann auch bei einer Zwillingsschwangeren eine Notfallzerklage angelegt werden mit dem Ziel, eine signifikante Prolongation der Schwangerschaft zu erreichen.

Wie bereits für Frauen mit Einlingsschwangerschaft nachgewiesen zeigen Kohortenstudien auch bei Zwillingsschwangeren eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer, wenn bei geöffnetem Muttermund vor 24 + 0 SSW eine Notfallzerklage angelegt wird [97–100].

8 Früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM)

8.1 Prävalenz und Ätiologie

Konsensbasiertes Statement 8.S30

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.

[101]

8.2 Risikofaktoren

Konsensbasiertes Statement 8.S31

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

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

[102, 103]

8.3 Diagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 8.E52

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Die Diagnose eines PPRM lässt sich in den meisten Fällen durch eine Spekulumuntersuchung stellen. Bei Unsicherheiten sollen biochemische Testverfahren eingesetzt werden.

[104, 105]

Konsensbasierte Empfehlung 8.E53

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

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

Bei Patientinnen mit PPRM soll auf eine digitale Befundung möglichst verzichtet werden, da hierdurch die Gefahr der aufsteigenden Infektion steigt und die Latenzzeit bis zur Geburt signifikant verkürzt wird [106, 107].

8.4 Latenzzeit

Konsensbasiertes Statement 8.S32

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Über 50% aller Patientinnen mit PPRM werden nach 1 Woche entbunden.

[108, 109]

8.5 Maternale und fetale Risiken

Konsensbasiertes Statement 8.S33

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Bei Patientinnen mit PPRM besteht die Gefahr der klinischen Infektion. Weitere Risiken sind die Plazentalösung und der Nabelschnurvorfal.

[110–115]

8.6 Triple I (► Tab. 6)

Konsensbasiertes Statement 8.S34	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
International hat der Terminus Triple I den Begriff Chorioamnionitis abgelöst, um maternales Fieber von Infektion oder Inflammation oder beidem zu differenzieren.	

► **Tab. 6** Klassifikation für maternales Fieber und Triple I*.

	Definition
maternales Fieber	Liegt die oral gemessene Temperatur über 39,0 °C, besteht maternales Fieber. Liegt die oral 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.
V. a. Triple I	maternales Fieber unklarer Herkunft und eines der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> ▪ fetale Tachykardie über 160 Schläge/min für > 10 min ▪ maternale Leukozyten > 15 000 µl ohne Gabe von Kortikosteroiden ▪ purulenter Fluor aus dem Muttermund
bestätigtes Triple I	V. a. Triple I und objektive Befunde einer Infektion, wie beispielsweise: Amnionflüssigkeit** mit positiver Gramfärbung, niedrige Glukosekonzentration (< 14 mg/dl), erhöhte Leukozytenzahl (> 30 Zellen/mm ³), positive Bakterienkultur oder histopathologischer Befund*** einer Inflammation oder Infektion oder beidem der Plazenta, der Eihäute oder der Nabelschnur (Funisitis)

* Triple I: Inflammation oder Infektion oder beides; ** Amnionflüssigkeit gewonnen mittels Amniozentese; *** Histopathologie postpartal an der Plazenta [116].

8.7 Maternale und fetale Risiken bei Triple I

Konsensbasiertes Statement 8.S35	
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.	
[117–122]	

Konsensbasiertes Statement 8.S36	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Fetus kann im Rahmen eines Triple I ein Inflammatory Response Syndrome entwickeln. Postpartal sind die betroffenen Kinder dem hohen Risiko einer Sepsis ausgesetzt.	
[123, 124]	

8.8 Klinisches Management bei PPROM < 22 SSW

Konsensbasierte Empfehlung 8.E54	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei einem PPROM vor Erreichen der Lebensfähigkeit sollen die Gefahren der maternalen Sepsis, der fetalen pulmonalen Hypoplasie und fetaler Skelettdeformitäten mit den werdenden Eltern erörtert werden.	
[125–127]	

Konsensbasierte Empfehlung 8.E55	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine antibiotische Therapie bei Patientinnen mit PPROM 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 [128]. Eingesetzt werden kann das gleiche Regime, das zum Vorgehen bei PPROM zwischen (22 + 0) 24 + 0–33 + 6 SSW beschrieben wird.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E56	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Auf die Applikation antenataler Steroide, eine Tokolyse oder eine Neuroprotektion mit Magnesium soll bei PPROM vor Erreichen der Lebensfähigkeit verzichtet werden.	

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

Konsensbasierte Empfehlung 8.E57	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Empfehlung: 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 Expektatives Vorgehen

Konsensbasierte Empfehlung 8.E58	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Bei einem PPROM zwischen 24 + 0 und 33 + 6 SSW oder zwischen 22 + 0 und 23 + 6 SSW, falls eine Maximaltherapie gewünscht wird, soll zunächst ein expektatives Vorgehen erwogen werden, falls keine unmittelbare Gefahr für Mutter und Kind besteht.	

Bei einem PPROM 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 gegen die neonatalen Risiken, die aus der Frühgeburt resultieren können, abzuwägen (► **Tab. 7**). Eine ascendierende Infektion mit Chorioamnionitis, vorzeitige Plazentalösung, pathologisches CTG oder ein hohes Risiko oder das Vorhandensein eines Nabelschnurvorfalles sind Indikationen für eine sofortige Entbindung. Ansonsten ist ein exspektatives Vorgehen derzeit internationaler Standard [129].

► **Tab. 7** Geplante Entbindung vs. exspektatives Vorgehen bei PPROM zwischen 24 und 37 SSW.

geplante Entbindung vs. exspektatives Vorgehen	RR	95%-KI
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

[130]

8.9.2 Applikation antenataler Steroide

Konsensbasierte Empfehlung 8.E59

Expertenkonsens Konsensusstärke +++

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

8.9.3 Antibiotikagabe

Konsensbasierte Empfehlung 8.E60

Expertenkonsens Konsensusstärke ++

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

[131]

Konsensbasierte Empfehlung 8.E61

Expertenkonsens Konsensusstärke +++

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

[108, 129, 131]

8.9.4 Tokolyse

Konsensbasiertes Statement 8.S37

Expertenkonsens Konsensusstärke +++

Der Einsatz einer Tokolyse ist nicht mit einer signifikanten Verbesserung der perinatalen Morbidität und Mortalität bei PPROM assoziiert.

[132]

8.9.5 Neuroprotektion

Siehe 6.8.1.

8.9.6 Maternale und fetale Überwachung

Konsensbasierte Empfehlung 8.E62

Expertenkonsens Konsensusstärke +++

Patientinnen mit PPROM 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 Leukozyten > 15 000/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 schmerzhafter Uterus, uterine Kontraktionen, mütterlicher Blutdruck und Herzfrequenz [116]. Darüber hinaus sollen zumindest tägliche Kontrollen des Blutbildes und des CRPs erfolgen. Allerdings ist der Nutzen täglicher Laborkontrollen umstritten [133]. Kunze et al. beschrieben für eine Kombination aus maternalem Fieber, CRP und Leukozyten zur Prädiktion eines FIRS eine AUC von lediglich 0,66 [134]. 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% [135].

Das tägliche CTG-Monitoring bei Patientinnen mit PPROM 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 Fruchtwasser-menge) sind geeignete Prädiktoren für eine intrauterine Infektion (CTG: Sensitivität 39%; biophysikalisches Profil: 25%) [115].

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 [136]. Die Doppler-Sonografie hat bei vorzeitigem Blasensprung keine nachgewiesenen Vorteile [137].

Konsensbasiertes Statement 8.S38	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Der Einsatz einer Amniozentese zur Diagnose eines Triple I ist nur in Ausnahmefällen sinnvoll, z. B. bei unklarem maternalem Infektionsherd.	
[138]	

Konsensbasiertes Statement 8.S39	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Prädiktion eines Triple I mittels im Vaginalsekret gemessener biochemischer Parameter ist nach heutigem Kenntnisstand nicht sinnvoll.	
[134, 139]	

8.9.7 Amnioninfusion

Konsensbasiertes Statement 8.S40	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Stellenwert einer Amnioninfusion bei PPROM kann nach aktueller Datenlage nicht ausreichend beurteilt werden.	
[140]	

8.9.8 Antibiotikaphylaxe bei B-Streptokokken

Siehe Empfehlungen zur GBS-Prophylaxe.

8.9.9 Entbindung

Konsensbasierte Empfehlung 8.E63	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Patientinnen mit PPROM zwischen 24 + 0 und 33 + 6 SSW oder zwischen 22 und 23 + 6 SSW, falls eine Maximaltherapie gewünscht wird, können ab 34 + 0 SSW entbunden werden. Indikationen für eine sofortige Entbindung sind ein Triple I (V. a. oder bestätigt), vorzeitige Plazentalösung, pathologisches CTG oder ein hohes Risiko oder das Vorhandensein eines Nabelschnurvorfalles.	
[129, 130]	

Konsensbasierte Empfehlung 8.E64	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Patientinnen mit einem Triple I (V. a. oder bestätigt) sollen eine Antibiose erhalten und entbinden.	

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

Konsensbasierte Empfehlung 6.E65	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Im Falle eines frühen vorzeitigen Blasensprunges zwischen 34 + 0 und 36 + 6 SSW kann alternativ zur zeitnahen Entbindung ein exspektatives Vorgehen erwogen werden mit dem Ziel, die Schwangerschaft bis 37 + 0 SSW zu prolongieren. Dies gilt nicht, wenn B-Streptokokken im Vaginalsekret nachgewiesen werden.	

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) [141]. Verglichen wurde eine unmittelbare Geburtseinleitung mit einem abwartenden (exspektativen) Vorgehen. In der Studiengruppe 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 syndrome“ (RDS) nach abwartendem Vorgehen signifikant seltener auf. In dieser Gruppe war auch das Geburtsgewicht der Kinder signifikant erhöht und 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 [141].

Die Ergebnisse des PPROMT-Trial werden durch den PPRO-MEXIL- und PPROMEXIL-2-Trial gestützt [142, 143]. Wurde allerdings eine Kolonisation mit B-Streptokokken diagnostiziert, war die Prävalenz einer „early onset sepsis“ bei den betroffenen Neonaten signifikant erhöht (15,2 vs. 1,8%; p = 0,04) [144].

In einer Metaanalyse zu dieser Thematik, die 12 Studien einbezieht, kann weiterhin 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 [130]. Auch eine Patient-Level-Metaanalyse kommt zu ähnlichen Ergebnissen [145].

Konsensbasierte Empfehlung 8.E66	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die klinische Überwachung und Antibiotikatherapie bei PPROM 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.	

9 Psychosomatische Begleitung und unterstützende Therapieangebote

Konsensbasierte Empfehlung 9.E67

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.

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 Verlustergebnis, psychische Vorerkrankungen, Partnerschaftsprobleme etc.) finden sich dann gehäuft Ängste und Depressionen [146–148]. 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, Babylost Plus Screeningbogen etc. [149].

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“ [150] kann den Betroffenen helfen, sodass auf diese Möglichkeiten hingewiesen werden sollte.

Den betroffenen Familien sollten die Möglichkeiten 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 [151].

Als besonders hilfreich hat sich dabei das Programm Babylost 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.

Interessenkonflikt

Die Interessenkonflikterklärungen aller Autoren finden Sie in der Langversion der Leitlinie.

Literatur

- [1] 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. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 1212–1216
- [2] Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC et al.; NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016; 374: 1311–1320
- [3] SGGG. Lungenreifungsinduktion bei drohender Frühgeburt. Online: https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/56_Lungenreifungsinduktion_bei_drohender_Fruehgeburt.pdf; Stand: 28.04.2019
- [4] Swiss-Paediatrics. Perinatale Betreuung an der Grenze der Lebensfähigkeit zwischen 22 und 26 vollendeten Schwangerschaftswochen. Online: http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol23/n1/pdf/10-12_0.pdf; Stand: 28.04.2019
- [5] SGGG. Expertenbrief Tokolyse. Online: https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/41_Tokolyse_2013.pdf; Stand: 28.04.2019
- [6] Sosa CG, Althabe F, Belizán JM et al. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (3): CD003581
- [7] 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
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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; (3): CD012031
- [11] Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR et al. Tocolytic therapy: A meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 585–594
- [12] Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e6226
- [13] 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
- [14] Vogel JP, Oladapo OT, Manu A et al. New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth. *Lancet Glob Health* 2015; 3: e589–e590
- [15] Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ et al. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (8): CD001060
- [16] [Anonymous]. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e155–e164
- [17] 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
- [18] 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
- [19] Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T et al. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (7): CD006169

- [20] 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
- [21] 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. *Reprod Health* 2016; 13: 4
- [22] Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (12): CD003927
- [23] 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; (10): CD004071
- [24] 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
- [25] Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): CD000940
- [26] 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
- [27] 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
- [28] Hermans FJR, Schuit E, Bekker MN et al. Cervical Pessary After Arrested Preterm Labor: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2018; 132: 741–749
- [29] King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD000246
- [30] Simcox R, Sin WT, Seed PT et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 368–377
- [31] Roberts D, Brown J, Medley N et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (3): CD004454
- [32] Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids for neonates born before 25 Weeks-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0176090
- [33] 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
- [34] 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 Pediatr* 2017; 171: 678–686
- [35] 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.e1
- [36] 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
- [37] 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
- [38] Melchor JC, Khalil A, Wing D et al. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHlGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 442–451
- [39] 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.e1–201.e11
- [40] 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
- [41] 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–F200
- [42] Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G et al. Physical Examination-Indicated Cerclage. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 125–135
- [43] 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
- [44] Volpe J. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995
- [45] 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; (1): CD004661
- [46] 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
- [47] 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
- [48] 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
- [49] Fogarty M, Osborn DA, Askie L et al. Delayed vs. early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 1–18
- [50] 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
- [51] 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
- [52] Muhuri PK, Macdorman MF, Menacker F. Method of delivery and neonatal mortality among very low birth weight infants in the United States. *Matern Child Health J* 2006; 10: 47–53
- [53] 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
- [54] 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
- [55] 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
- [56] 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
- [57] 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
- [58] 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

- [59] 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.e1–117.e8
- [60] Barzilay E, Gadot Y, Koren G. Safety of vaginal delivery in very low birth-weight vertex singletons: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 3724–3729
- [61] 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
- [62] Holzer I, Lehner R, Ristl R et al. Effect of delivery mode on neonatal outcome among preterm infants: an observational study. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129: 612–617
- [63] Racusin DA, Antony KM, Haase J et al. Mode of Delivery in Premature Neonates: Does It Matter? *AJP Rep* 2016; 6: e251–e259
- [64] 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
- [65] 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
- [66] 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
- [67] 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
- [68] Franz A, Härtel C, Herting E für die Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) (Federführung); Kehl S für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG); Gille C für die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI); Doubek K für den Berufsverband der Frauenärzte BVF e. V.; Spellerberg B für die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Maier RF, Vetter K für die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM); Eglin K für den Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e. V. (BVDfK). Sepsis bei Neugeborenen-frühe Form-durch Streptokokken der Gruppe B, Prophylaxe. Online: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-020.html>; Stand: 03.12.2018
- [69] Simon A (Leiter der Arbeitsgruppe), Christoph J, Geffers C et al. Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Online: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Neo_Rili.pdf?__blob=publicationFile; Stand: 28.04.2019
- [70] Simon A (federführender Autor). Ergänzende Empfehlung (2011) zur „Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g“ (2007). Online: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/02_12.pdf?__blob=publicationFile; Stand: 28.04.2019
- [71] Christoph J, Dame C, Eckmanns T et al. Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Online: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/42_13.pdf?__blob=publicationFile; Stand: 28.04.2019
- [72] 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. Online: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1487/QFR-RL_2017-10-19_iK-2018-01-01.pdf; Stand: 28.04.2019
- [73] Destatis. Todesursachen. Online: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>; Stand: 28.04.2019
- [74] Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V. Leitsätze für Palliativversorgung und Trauerbegleitung in der Peri- und Neonatologie. Online: <https://www.fruehgeborene.de/fuer-fachleute/palliativversorgung-und-trauerbegleitung>; Stand: 28.04.2019
- [75] Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. *Deutsches Ärzteblatt: Ausgabe A, Praxis-Ausgabe: niedergelassene Ärzte* 2011; 108: Heft 7: A346–A348. Online: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Sterbebegleitung_17022011.pdf; Stand: 28.04.2019
- [76] IQTiG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. Online: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf; Stand: 28.04.2019
- [77] AQUA-Institut. 16/1 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. Online: https://sqq.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GEBH_2014.pdf; Stand: 28.04.2019
- [78] Dodd JM, Grivell RM, O'Brien CM et al. Prenatal administration of progesterone for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (10): CD012024
- [79] Serra V, Perales A, Meseguer J et al. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomized controlled double-blind multicentre trial. *BJOG* 2013; 120: 50–57
- [80] 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
- [81] 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
- [82] 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.e1–82.e9
- [83] 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
- [84] 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
- [85] Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refai 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
- [86] 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
- [87] 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
- [88] 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
- [89] 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

- [90] 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
- [91] 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
- [92] Goya M, de la Calle M, Pratcorona L et al.; PECEP-Twins Trial Group. 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
- [93] 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
- [94] Nicolaidis 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.e1–3.e9
- [95] 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
- [96] Carreras E. Cervical pessary for preventing birth in Twin pregnancies with maternal short cervix after an episode of threatened preterm labour: randomised control trial. Abstract, 17th World Congress in Fetal Medicine, Athen 2018
- [97] 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
- [98] Miller ES, Rajan PV, Grobman WA. Outcomes after physical examination-indicated cerclage in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 46.e1–46.e5
- [99] Roman A, Rochelson B, Fox NS et al. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 788.e1–788.e6
- [100] 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
- [101] van der Heyden JL. Preterm prelabor rupture of membranes: different gestational ages, different problems [Thesis]. Maastricht: Maastricht University; 2014
- [102] 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
- [103] 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
- [104] 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
- [105] 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
- [106] 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
- [107] 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
- [108] 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
- [109] 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
- [110] Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 539–545
- [111] Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 471–479
- [112] Major CA, de Veciana M, 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 (2 Pt 1): 672–676
- [113] 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
- [114] 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.e1–372.e6
- [115] 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
- [116] 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
- [117] 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
- [118] 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
- [119] 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
- [120] Gibbs RS, Blanco JD, St. Clair PJ et al. *Mycoplasma hominis* and intrauterine infection in late pregnancy. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 303–306
- [121] 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 (6 Pt 1): 650–654
- [122] Hauth JC, Gilstrap LC, Hankins GDV et al. Term maternal and neonatal complications of acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 59–62
- [123] Gomez R, Romero R, Ghezzi F et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194–202
- [124] 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.e1–542.e11
- [125] 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
- [126] 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
- [127] Blott M, Greenough A. Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1146–1150

- [128] [Anonymous]. Obstetric Care Consensus No. 6 Summary: Periviable Birth. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 926–928
- [129] [Anonymous]. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol* 2018; 131: e14
- [130] Bond DM, Middleton P, Levett KM et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabor rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (3): CD004735
- [131] Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD001058
- [132] Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J et al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2): CD007062
- [133] Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 339–354
- [134] 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.e1–96.e98
- [135] 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
- [136] 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
- [137] 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
- [138] 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
- [139] 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.e1–619.e12
- [140] Hofmeyr GJ, Eke AC, Lawrie TA. Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (3): CD000942
- [141] 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
- [142] 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
- [143] 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.e1–276.e10
- [144] 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
- [145] Quist-Nelson J, de Ruigh AA, Seidler AL et al.; Preterm Premature Rupture of Membranes Meta-analysis (PPROMM) Collaboration. 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
- [146] Brisch KH. Prävention durch prä- und postnatale Psychotherapie. In: Brisch K-H, Hellbrügge T, Hrsg. Die Anfänge der Eltern-Kind-Bindung. Schwangerschaft, Geburt und Psychotherapie. Stuttgart: Klett-Cotta; 2007: 271–303
- [147] Wehkamp KH. Psychosoziale Ätiologie und psychosomatische Betreuung bei vorzeitigen Wehen. *Arch Gynecol Obstet* 1987; 242: 712–713
- [148] Mahler G, Grab D, Kächele H, Kreienberg R, Zimmer I. Geeignete Bewältigung bei drohender Frühgeburt – Expertenrating. In: Rohde A, Riecher-Rössler A, Hrsg. Psychische Erkrankungen bei Frauen – Psychiatrie und Psychosomatik in der Gynäkologie. Regensburg: S. Roderer Verlag; 2001: 226–232
- [149] Fisch S, Klapp C, Bergmann R et al. Psychosoziales Frühwarnsystem Babyotse Plus – Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit des Babyotse Plus Screeningbogens. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015; 219 - P201_214
- [150] Frühgeborene: Für Familien. Online: <https://www.fruehgeborene.de/fuer-familien>; Stand: 28.04.2019
- [151] Frühe Hilfen. Online: <https://www.fruehehilfen.de>; Stand: 28.04.2019

Leitlinienprogramm

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften



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

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften
Hausvogteiplatz 12, DE-10117 Berlin
info@dggg.de
<http://www.dggg.de/>

Präsident der DGGG

Prof. Dr. med. Anton Scharl
Direktor der Frauenkliniken
Klinikum St. Marien Amberg
Mariahilfbergweg 7, DE-92224 Amberg
Kliniken Nordoberpfalz AG
Söllnerstraße 16, DE-92637 Weiden

DGGG-Leitlinienbeauftragte

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik
Universitätsstraße 21–23, DE-91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer
Universitätsklinikum des Saarlandes
Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Kirrberger Straße, Gebäude 9, DE-66421 Homburg

Leitlinienkoordination

Dr. med. Paul Gaß, Dr. med. Gregor Olmes, Christina Meixner
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik
Universitätsstraße 21–23, DE-91054 Erlangen
fk-dggg-leitlinien@uk-erlangen.de
<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen>



Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Frankgasse 8, AT-1090 Wien
stephanie.leutgeb@oeggg.at
<http://www.oeggg.at>

Präsidentin der OEGGG

Prof. Dr. med. Petra Kohlberger
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien
Währinger Gürtel 18–20, AT-1090 Wien

OEGGG-Leitlinienbeauftragte

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



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/>

Präsident in der SGGG

Dr. med. Irène Dingeldein
Längmatt 32, CH-3280 Murten

SGGG-Leitlinienbeauftragte

Prof. Dr. med. Daniel Surbek
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Geburtshilfe und feto-maternale Medizin
Inselspital Bern
Effingerstraße 102, CH-3010 Bern

Prof. Dr. med. René Hornung
Kantonsspital St. Gallen, Frauenklinik
Rorschacher Straße 95
CH-9007 St. Gallen