

Gynäkologie 2020 · 53:331–337

<https://doi.org/10.1007/s00129-020-04584-5>

Online publiziert: 24. März 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Redaktion

T. Fehm, Düsseldorf

L. Kiesel, Münster

R. Kimmig, Essen



R. Berger¹ · H. Abele² · Y. Garnier³ · R. Kuon⁴ · W. Rath⁵ · H. Maul⁶

¹ Marienhaus Klinikum St. Elisabeth, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Mainz und Maastricht, Neuwied, Deutschland

² Frauenklinik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

³ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Osnabrück GmbH, Osnabrück, Deutschland

⁴ Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁵ Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

⁶ Frauenkliniken, Asklepios Kliniken Barmbek, Wandsbek und Nord-Heidberg, Hamburg, Deutschland

Frühgeburt: Epidemiologie, Prädiktion und Prävention

Die Frühgeburt ist definiert als eine Geburt vor abgeschlossenen 37 SSW (Schwangerschaftswochen). Ihre Inzidenz liegt in Deutschland seit 2008 stabil bei etwas über 8 %, die vor 32 SSW bei 1,28 % [17]. Damit nimmt Deutschland in Europa einen der hinteren Plätze ein. Die höchste Frühgeborenenrate hat Zypern mit 10,4 %, die niedrigste Island mit 5,3 % (EU [European Union] Benchmarking Report, 2009–2010; **Abb. 1**; [1]).

Die Frühgeburt trägt wesentlich zur perinatalen Morbidität und Mortalität bei. Letztere betrug in Deutschland im Jahr 2017 für Kinder <28 SSW 33,43 %. Damit ist sie fast 300-mal so hoch wie die Mortalität reif geborener Kinder (0,13 %). Auch Kinder zwischen 28 und 31 SSW bzw. 32 und 36 SSW sind mit einer perinatalen Mortalität von 8,01 und 1,62 % immer noch sehr gefährdet [17]. Die überlebenden Kinder, insbesondere die extrem Frühgeborenen vor 28 SSW, sind zum Teil schwer beeinträchtigt durch zerebrale Schäden, respiratorische Störungen, Visus- und Hörverluste, die weitere Entwicklungsstörungen nach sich ziehen. Allein die unmittelbaren Kosten für die neonatologische Versorgung eines extrem frühgeborenen Kindes werden derzeit auf mindestens 100.000 € beziffert. Die Folgekosten, die aus einer möglicherweise lebenslangen Behinderung resultieren, übersteigen diesen Betrag allerdings um ein Vielfaches, ganz zu schweigen von der enormen psychosozialen Belastung für die betrof-

fenen Familien [38]. Die Frühgeburt gilt deshalb als einer der Hauptrisikofaktoren für „disability-adjusted life years“ (DALYs, verlorene Jahre aufgrund von Krankheit, Behinderung oder frühem Tod; [26]).

» Die Frühgeburt gilt als einer der Hauptrisikofaktoren für DALYs

Im Folgenden wird der aktuelle Stand der Epidemiologie, Prädiktion und Prävention der Frühgeburt bei Frauen mit

Einlingsschwangerschaft dargelegt. Der Fokus ist dabei in erster Linie auf den ambulanten Versorgungsbereich gerichtet.

Epidemiologie

Mittlerweile sind zahlreiche Risikofaktoren bekannt, die mit einer Frühgeburt assoziiert sind [24]. In **Tab. 1** ist eine Auswahl der wichtigsten Faktoren zusammengestellt.

Der Zustand nach Frühgeburt ist der stärkste individuelle Risikofaktor für eine spontane Frühgeburt (OR [Odds Ratio]

Tab. 1 Risikofaktoren für eine Frühgeburt. (Mod. nach [24])

Risikofaktor	OR	95 %-KI
Z. n. spontaner Frühgeburt	3,6	3,2–4,0
Präeklampsie	4,2	4,1–4,3
Z. n. medizinisch indizierter Frühgeburt	1,6	1,3–2,1
Z. n. Konisation	1,7	1,24–2,35
Schwangerschaftsintervall <12 Monate	4,2	3,0–6,0
Schwangere <18 Jahre	1,7	1,02–3,08
Ungünstige sozioökonomische Lebensbedingungen	1,75	1,65–1,86
Mutter alleinstehend	1,61	1,26–2,07
Bakterielle Vaginose	1,4	1,1–1,8
Asymptomatische Bakteriurie	1,5	1,2–1,9
Vaginale Blutung in der Frühschwangerschaft	2,0	1,7–2,3
Vaginale Blutung in der Spätschwangerschaft	5,9	5,1–6,9
Zwillingschwangerschaft	Ca. 6	–
Rauchen	1,7	1,3–2,2
Parodontitis	2,0	1,2–3,2
Anämie	1,5	1,1–2,2

KI Konfidenzintervall, OR Odds Ratio, Z. n. Zustand nach

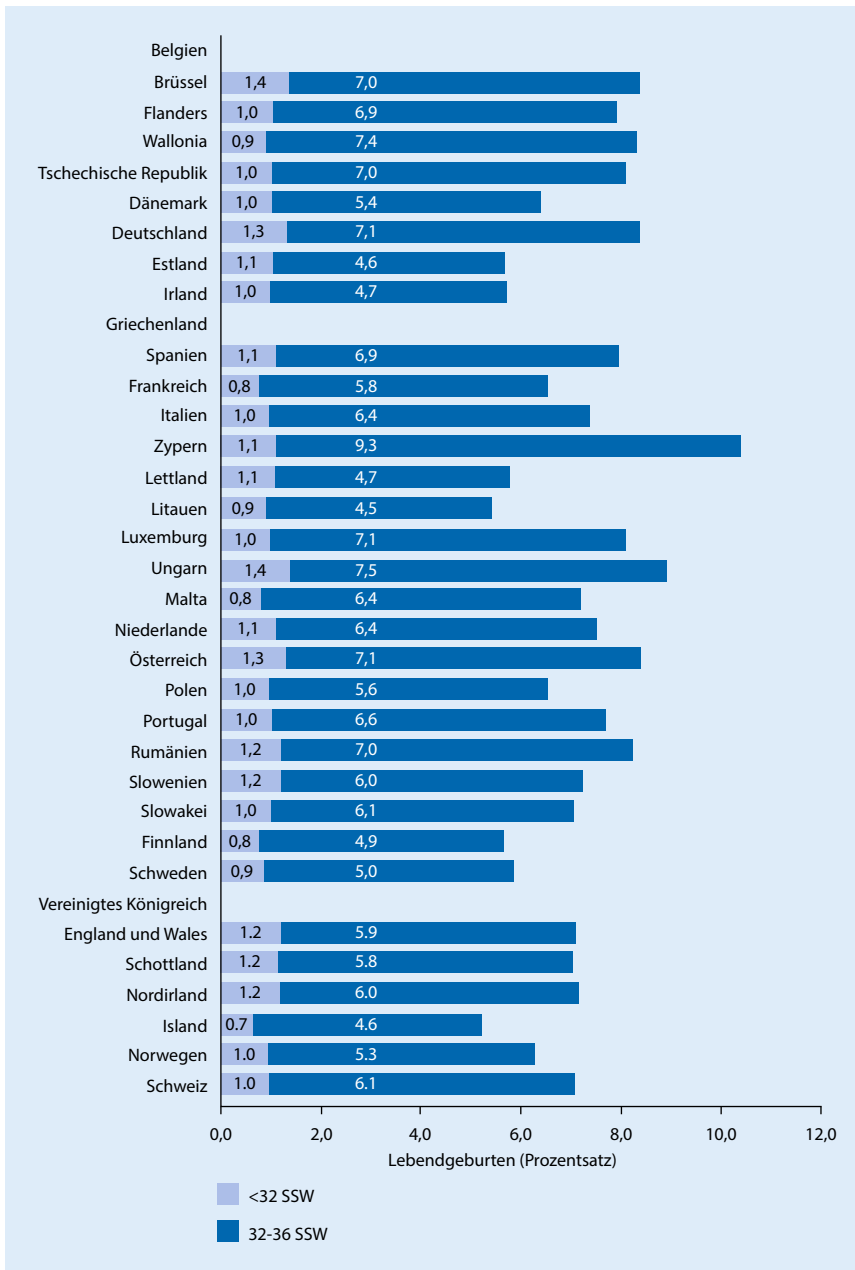


Abb. 1 ▲ Frühgeborenenrate in Europa [1]. SSW Schwangerschaftswochen

3,6; 95 %-KI 3,2–4,0). Dieser Risikofaktor ist sicherlich ein Surrogatparameter für genetische und epigenetische Ursachen, aber möglicherweise auch für Umweltfaktoren, die in letzter Konsequenz noch wenig verstanden sind. Ein nahezu ebenso starker individueller Risikofaktor ist die Präeklampsie (OR 4,2; 95 %-KI 4,1–4,3). Risikofaktoren mit einer geringen OR, aber hohen Prävalenz, wie Nulliparität (OR 1,2; 95 %-KI 1,1–1,2) und männliches Geschlecht (OR 1,2; 95 %-KI 1,2–1,2), beeinflussen

weniger das individuelle Risiko, sehr wohl aber die Frühgeborenenrate einer gesamten Population. Eine biologische Erklärung für diese beiden Faktoren konnte bisher nicht gefunden werden. Dabei tragen die Nulliparität mit 13–28 % und das männliche Geschlecht mit 6–8 % zur Frühgeborenenrate einer jeweiligen Population bei [11].

Mit dem derzeit bekannten Set an Risikofaktoren können lediglich ca. 50 % der Frühgeburten erklärt werden; für vieles fehlen uns momentan noch schlüssige

biologische Konzepte. Hieraus resultiert, dass auch die Prädiktion der Frühgeburt anhand von Risikofaktoren ungenau bleiben muss. Die AUC („area under the curve“) der entsprechenden ROC („receiver operating characteristic“-Kurve beträgt lediglich 0,66 (zum Vergleich: AUC bei einem Münzwurf 0,5; [11]). Ähnlich sieht es mit der Differenz der Frühgeborenenrate zwischen verschiedenen Ländern aus. Lediglich ein Viertel des Unterschiedes zwischen Deutschland und Schweden kann derzeit mit bekannten Faktoren erklärt werden. An erster Stelle sind hier das höhere Bildungsniveau sowie die prozentual geringere Rate an Mehrlingsschwangerschaften in Schweden zu nennen (Abb. 2; [11]).

Wenn wir also in unseren Anstrengungen, die Frühgeborenenrate signifikant zu reduzieren, entscheidende Fortschritte erzielen möchten, müssen wir die Ursachen dieses Krankheitsbildes besser verstehen. Viele biologische Mechanismen wie auch Umweltfaktoren einschließlich deren individueller Interaktionen sind bisher nicht identifiziert. Hierzu bedarf es originärer Ideen und einer gemeinsamen Taskforce aller beteiligten Disziplinen.

» Voraussetzung für eine signifikante Reduktion von Frühgeburten ist das Verständnis der Ursachen

Bis dahin können die derzeit eingesetzten Prädiktionsmethoden und die darauf basierenden Präventionsstrategien mit Progesteron, Cerclage und Zervixpessar bei entsprechender Indikation im Individualfall helfen, eine Frühgeburt und ihre Folgen zu vermeiden [3].

Prädiktion

Zervixlänge

Asymptomatische Patientinnen: Eine Verkürzung der Zervixlänge im zweiten Trimenon ist assoziiert mit dem späteren Auftreten einer spontanen Frühgeburt – und damit in gewissem Rahmen prädik-

tiv. So konnten Iams et al. an einem Kollektiv von fast 3000 Patientinnen zeigen, dass das relative Risiko einer Frühgeburt bei einer Zervixlänge von ≤ 26 mm in 24 SSW bei 6,19 (95 %-KI 3,84–9,97) liegt [16]. Ein Cut-off-Wert von 25 mm vor 24 SSW zur Prävention einer Frühgeburt mittels Progesteron, Cerclage oder Cerclagepessar ist mittlerweile internationaler Konsensus. In diese Gruppe fallen allerdings lediglich ca. 2 % aller Patientinnen [3].

Zusätzliche biochemische Tests

Bei symptomatischen Patientinnen (vorzeitige Wehentätigkeit) kann zusätzlich zur Zervixlängenmessung durch die Bestimmung von IGFBP-1 („insulinlike growth-factor-binding protein -1“), fFN („fetal fibronectin“) oder PAMG-1 („placental alpha microglobulin-1“) im Vaginalsekret die Prädiktion für eine Frühgeburt innerhalb der nächsten Woche optimiert werden [3]. Dieses Zeitfenster ist für das Timing der antenatalen Kortikosteroide mittels Kortikosteroiden entscheidend, da diese möglichst innerhalb weniger Tage vor einer tatsächlich eintretenden Frühgeburt appliziert werden sollen [28]. Richtungsweisend für den Einsatz von biochemischen Tests waren die Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie aus den Niederlanden [37]. Bei symptomatischen Frauen mit einer Zervixlänge < 15 mm zwischen 24 und 34 SSW lag das Risiko, innerhalb der nächsten Woche zu entbinden, bei ca. 50 %, bei einer Zervixlänge oberhalb von 30 mm lag es bei lediglich 0,7 %. Betrug die Zervixlänge zwischen 15 und 30 mm, lag im Falle eines positiven Fibronektintests das Risiko für eine Entbindung in der nächsten Woche bei 14 %, im Fall eines negativem Tests nur bei 2,7 % [37].

Prävention

Progesteron

Wie eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2013 zeigte, wird bei Schwangeren nach vorangegangener Frühgeburt (6 Studien, $n = 1453$ Frauen) die Frühgeburtenrate < 37 SSW durch eine Proges-

Gynäkologie 2020 · 53:331–337 <https://doi.org/10.1007/s00129-020-04584-5>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

R. Berger · H. Abele · Y. Garnier · R. Kuon · W. Rath · H. Maul

Frühgeburt: Epidemiologie, Prädiktion und Prävention

Zusammenfassung

Die Frühgeburt trägt wesentlich zur perinatalen Morbidität und Mortalität bei und gilt als einer der Hauptrisikofaktoren für „disability-adjusted life years“ (DALYs). Ihre Inzidenz liegt in Deutschland seit 2008 stabil bei etwas über 8 %. Deutschland nimmt damit in Europa einen der hinteren Plätze ein. Der Zustand nach Frühgeburt ist der gewichtigste individuelle Risikofaktor für eine erneute Frühgeburt. Für die Bitte ersetzen durch Gesamtfrühgeborenenrate einer Population sind allerdings die Nulliparität und das männliche fetale Geschlecht von deutlich

größerer Bedeutung. Die Ursachen für die erheblichen Unterschiede in der Frühgeborenenrate zwischen einzelnen Ländern gleicher Entwicklungsstufe sind zu großen Teilen unklar. Durch den Einsatz verschiedener präventiver Maßnahmen, z. B. Progesteron, Cerclage und Zervixpessar, lässt sich im individuellen Fall das Frühgeburtsrisiko senken.

Schlüsselwörter

Frühgeburt · Prädiktion · Progesteron · Cerclage · Zervixpessar

Premature birth: epidemiology, prediction and prevention

Abstract

Premature birth makes a substantial contribution to the perinatal morbidity and mortality and is one of the main risk factors for disability-adjusted life years (DALYs). Since 2008 the incidence in Germany has been stable at slightly over 8 %. Germany therefore occupies one of the lowest places in Europe. The condition after premature birth is the weightiest individual risk factor for recurrence of a premature birth; however, the nulliparity and male sex of the fetus are of much greater importance for the total rate of premature births in a population. The

reasons for the substantial differences in the premature birth rate between individual countries with the same level of development are mostly unclear. In individual cases the risk of premature birth can be reduced through the use of various preventive measures, e.g. progesterone, cervical cerclage and cervical pessaries.

Keywords

Preterm birth · Prediction · Progesterone · Cerclage · Cervical pessary

terontherapie im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt (OR 0,55; 95 %-KI 0,42–0,74; **Tab. 2**; [9]). Als Progesteron kann eingesetzt werden 17-OHPC („17 α -hydroxyprogesterone caproate“) i.m. in einer wöchentlichen Dosierung von 250 mg, alternativ Progesteron oral (200–400 mg täglich) oder vaginal (90 mg Gel, 100–200 mg Kapsel täglich; [3]).

Jüngere Studien stellen dieses Vorgehen jedoch in Frage. So zeigte eine multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie aus dem Jahr 2017 bei 787 Schwangeren im Zustand nach Frühgeburt, die 100 mg vaginales Progesteron beginnend zwischen 20–24 und 34 SSW erhielten, keine niedrigere Rate einer Frühgeburt vor 37 SSW und keine niedrigere Rate eines neonatalen Atemnotsyndroms (primäres Outcome; [7]).

Auch die randomisierte, placebokontrollierte OPPTIMUM-Studie von Norman et al. stellt die Applikation von Progesteron bei Zustand nach Frühgeburt in Frage [29].

Im Gegensatz dazu zeigt eine Metaanalyse individueller Patientinnendaten („individual patient data meta-analysis“, IPDMA) von Romero et al. aus dem Jahr 2018, die auch die Daten des OPPTIMUM-Trial einschließt, bei Schwangeren mit einer asymptomatischen Zervixverkürzung (≤ 25 mm) vor 24 + 0 SSW eine signifikante Reduktion der Frühgeborenenrate < 35 SSW wie auch (OR 0,72; 95 %-KI 0,58–0,89) der neonatalen Morbidität und Mortalität (OR 0,59; 95 %-KI 0,38–0,91) durch vaginales Progesteron. Diese Effekte waren gleichsam in dem Kollektiv der Schwangeren mit und

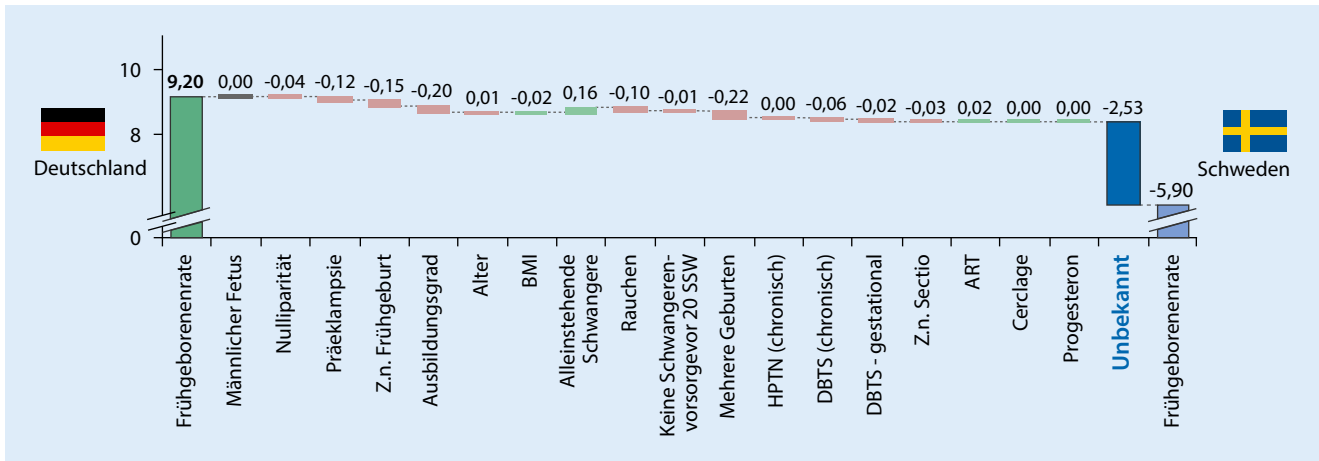


Abb. 2 ▲ Beitrag einzelner Risikofaktoren und klinischer Maßnahmen zur Frühgeborenenrate in Deutschland (9,2%) und in Schweden (5,9%). *PTB* „Preterm birth“, *HPTN* „hypertension“, *DBTS* Diabetes, *ART* „assisted reproductive technology“, *Z.n.* Zustand nach, *SSW* Schwangerschaftswoche, *BMI* Body-Mass-Index [11]

ohne vorangegangene Frühgeburt zu beobachten (Tab. 3; [32]).

Cerclage

Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2011, die 5 prospektiv randomisierte Studien zur therapeutischen Cerclage bei Zervixinsuffizienz im zweiten Trimester zusammenfasste, bestätigte, dass die Frühgeborenenrate <35 SSW bei Patientinnen mit Zustand nach Frühgeburt und einer Zervixinsuffizienz von unter 25 mm vor 24 SSW durch diese Maßnahme signifikant reduziert wird (RR [Relatives Risiko] 0,70, 95 %-KI 0,55–0,89; [5]). Darüber hinaus, und das ist von besonderer klinischer Relevanz, werden auch die perinatale Mortalität und Morbidität signifikant gesenkt (RR 0,64, 95 %-KI 0,45–0,91; Tab. 4; [5]).

Eine primäre Cerclage bei Patientinnen mit Zustand nach Frühgeburt ist einer sekundären Cerclage im Hinblick auf die Reduktion der Frühgeburtenrate <37 SSW nicht unterlegen (RR 0,97; 95 %-KI 0,48–1,20; [4]). Durch ein abwartendes Verhalten (sekundäre Cerclage) kann allerdings die Zahl der operativen Eingriffe um 58 % reduziert werden.

Zervixpessar

In 2012 zeigten Goya et al. in einer prospektiv randomisierten Studie, dass das Zervixpessar die Frühgeborenenrate <34 SSW bei Frauen, die vor 24 + 0 SSW

eine Zervixlänge <25 mm aufwiesen, von 27 auf 6 % senkte (OR 0,18; 95 %-KI 0,08–0,37; [13]). In weiteren Studien konnten diese Ergebnisse nicht immer bestätigt werden [15, 27, 33]. Vor kurzem wurde eine prospektiv randomisierte Studie bei Frauen mit einer vaginalsonographisch gemessenen Zervixlänge im zweiten Trimenon von 25 mm oder weniger publiziert. Das Zervixpessar war dabei einer vaginalen Progesteron-Applikation von 200 mg täglich bei der Reduktion der Frühgeborenenrate unterhalb von 34 SSW nicht unterlegen [8].

Die 2019 publizierte Metaanalyse von Perez-Lopez et al. evaluierte 3 RCT (randomisierte, kontrollierte Studien; $n = 1612$) mit definiertem Zielkriterium (Frühgeborenenrate <34 + 0 SSW). eingeschlossen wurden Schwangere (Eiingsschwangerschaften) mit sonographischer Zervixverkürzung ≤ 25 mm zwischen 18 + 0 und 22 + 6 SSW mit Pessareinlage versus abwartendem Management. Unter Berücksichtigung aller 3 RCT führte die Pessareinlage zu keiner signifikanten Senkung der Frühgeborenenrate <34 + 0 SSW (11,6 vs. 18,4 %), wohl aber <37 + 0 SSW (20,8 vs. 47,6 %, RR 0,46; 95 %-KI 0,28–0,77; [31]). Dies konnte in einer weiteren Metaanalyse 2019 nicht bestätigt werden (Frühgeborenenrate <34 SSW: OR 0,68, 95 %-KI 0,2–2,29; <37 SSW: OR 0,36, 95 %-KI 0,09–1,48; [19]).

Die Heterogenität der Studienergebnisse ist sehr verwunderlich. Sie wird aber zum Teil sicherlich dadurch erklärt, dass nicht immer Pessare verwendet wurden, deren Form und Konsistenz in der Lage waren, den zervikouterinen Winkel nach sakral verlagern und somit präventiv wirken zu können [10]. Auch wirft ein Antibiotikaeinsatz bei bis zu 33 % aller Patientinnen in manchen Studien erhebliche Fragen zum geburtshilflichen Management auf [27].

Das Zervixpessar ist eine Intervention mit sehr niedriger Komplikationsrate. Häufig wird ein vermehrter Ausfluss beobachtet, der jedoch keinerlei pathologischen Stellenwert hat. Vor diesem Hintergrund kann bei Frauen mit Einlingschwangerschaft, deren Zervixlänge vor 24 + 0 SSW ≤ 25 mm beträgt, im Einzelfall diese Intervention erwogen werden. Das Zervixpessar sollte bei 37 + 0 SSW oder vorherigem Geburtsbeginn entfernt werden [3].

Bakterielle Vaginose

Wie bereits in Tab. 1 dargestellt ist die bakterielle Vaginose ein signifikanter Risikofaktor für eine Frühgeburt. Eine Cochrane-Metaanalyse aus dem Jahr 2013 zeigte jedoch, dass eine Therapie mit Antibiotika die Frühgeborenenrate vor 37 SSW nicht senkt (OR 0,88, 95 %-KI 0,71–1,09; [6]), auch nicht, wenn die Behandlung vor 20 SSW beginnt [36]. Möglicherweise wird aber in der

Tab. 2 Effekte einer Therapie mit Progesteron in Einlingsschwangerschaften nach vorangegangener Frühgeburt [9]

	RR	95 %-KI
Frühgeburt <34 SSW	0,31	0,14–0,69
Frühgeburt <37 SSW	0,55	0,42–0,74
Perinatale Mortalität	0,50	0,33–0,75
Geburtsgewicht <2500 g	0,58	0,42–0,79
Neonatale Beatmung	0,40	0,18–0,90
Auftreten NEC	0,30	0,10–0,89
Aufnahme auf NICU	0,24	0,14–0,40

KI Konfidenzintervall, NEC nekrotisierende Enterokolitis, NICU Neonatal Intensive Care Unit, Neugeborenenintensivstation, RR relatives Risiko, SSW Schwangerschaftswoche

Tab. 3 Effekte einer Therapie mit Progesteron in Einlingsschwangerschaften mit asymptomatischer Zervixverkürzung (≤ 25 mm) vor 24 + 0 SSW [32]

	RR	95 %-KI
Frühgeburt <28 SSW	0,67	0,45–0,99
Frühgeburt <33 SSW	0,62	0,47–0,81
Frühgeburt <35 SSW	0,72	0,58–0,89
Atemnotsyndrom	0,47	0,27–0,81
Neonatale Gesamtmorbidität und -mortalität ^a	0,59	0,38–0,91
Geburtsgewicht <1500 g	0,62	0,44–0,86
Aufnahme auf NICU	0,68	0,53–0,88

KI Konfidenzintervall, NICU Neonatal Intensive Care Unit, Neugeborenenintensivstation, RR relatives Risiko, SSW Schwangerschaftswochen

^a neonatale Gesamtmorbidität und Mortalität, definiert als das Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Atemnotsyndrom, intraventrikuläre Hämorrhagie, nekrotisierende Enterokolitis, nachgewiesene neonatale Sepsis; Tod des Neugeborenen;

Tab. 4 Effekte einer sekundären Cerclage in Einlingsschwangerschaften nach vorangegangener Frühgeburt und Zervixverkürzung (<25 mm) vor 24 + 0 SSW [5]

	RR	95 %-KI
Frühgeburt <35 SSW	0,70	0,55–0,89
Perinatale Mortalität	0,65	0,40–1,07
Neonatale Gesamtmorbidität ^a	0,60	0,34–1,06
„Respiratory distress syndrome“	0,61	0,32–1,19
Intraventrikuläre Hirnblutung	0,28	0,05–1,64
NEC	0,62	0,08–4,67
Sepsis	0,47	0,21–1,05

SSW Schwangerschaftswochen, RR Relatives Risiko, KI Konfidenzintervall

^a Neonatale Gesamtmorbidität und Mortalität, definiert als das Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Atemnotsyndrom, intraventrikuläre Hämorrhagie, nekrotisierende Enterokolitis, nachgewiesene neonatale Sepsis, NEC nekrotisierende Enterokolitis

Subgruppe der Frauen mit bakterieller Vaginose und Zustand nach Frühgeburt durch eine Antibiotikatherapie die Frühgeborenenrate reduziert (RR 0,64; 95 %-KI 0,47–0,88). Diese Daten stammen allerdings nur aus einer einzigen Studie und sind im Moment nicht ausreichend, um hieraus eine generelle Empfehlung zu formulieren [36]. Diese Ergebnisse

wurden durch den kürzlich publizierten PREMEVA-Trial und durch eine weitere indische Studie bestätigt [2, 35]. Gerade wenn für Medikamente, die zum Teil gravierende Nebenwirkungen haben, wie beispielsweise Antibiotika, kein klarer therapeutischer Nutzen erkennbar ist, sollten wir uns an den bewährten

Leitsatz in der Medizin „primum non nocere“ erinnern.

Präventionsprogramme

In einem Review von 2011 wurden 36 Studien identifiziert, welche die Auswirkungen von antenatalen Präventionsprogrammen zur Reduzierung der Frühgeburt untersucht haben [14]. Die Ergebnisse der einzelnen Studienansätze sind interessant, reichen jedoch für keines dieser individuellen Programme aus, um eine flächendeckende Einführung zur Prävention der Frühgeburt gegenüber den anderen zu rechtfertigen. Hier sind auch die Daten einer australischen prospektiven populationsbasierten Kohortenstudie zu nennen [25]. Es konnte in dieser Studie die Frühgeborenenrate bei Einlingsschwangerschaften über ein Jahr mittels eines multimodalen Präventionsprogrammes um 7,6% gesenkt werden. Einen ähnlichen Ansatz verfolgt das BabyCare-Programm, das eine Risikoreduktion für eine Frühgeburt von 20% gegenüber dem Vergleichsdatensatz der Perinataldaten Niedersachsens von 1999 beschreibt [12].

Nikotinentzug

Rauchen in der Schwangerschaft ist ein unabhängiger Risikofaktor für ein niedriges bzw. sehr niedriges Geburtsgewicht und für eine Frühgeburt bzw. extreme Frühgeburt. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit über 900.000 Schwangeren hatten im Vergleich zu Nichtraucherinnen Frauen, die das Rauchen bereits in der präkonzeptionellen Phase einstellten, sogar eine etwas niedrigere Rate an spontanen Frühgeburten. Bei denjenigen, die spätestens nach dem ersten Trimenon aufhörten, war sie nicht unterschiedlich (aOR [adjustierte Odds Ratio] 0,90, 95 %-KI 0,87–0,93 bzw. aOR 1,03, 95 %-KI 0,97–1,08). Hörten die Schwangeren erst nach dem zweiten Trimenon mit dem Rauchen auf oder stellten es gar nicht ein, war die Frühgeborenenrate signifikant erhöht (aOR 1,65, 95 %-KI 1,54–1,77 bzw. aOR 1,20 95 %-KI 1,17–1,22; [23]).

Tab. 5 Empfehlungsgrade für präventive Maßnahmen zur Senkung der Frühgeborenenrate [3]

	Empfehlungsgrad		
	Stark	Mittel	Offen
Progesteron bei Z. n. Frühgeburt			±
Progesteron bei kurzer Zervix (≤25 mm) vor 24 + 0 SSW	++		
Primäre Cerclage bei Z. n. Frühgeburt			±
Sekundäre Cerclage bei Z. n. Frühgeburt und kurzer Zervix (≤25 mm) vor 24 + 0 SSW		+	
Zervixpessar bei kurzer Zervix (≤25 mm) vor 24 + 0 SSW			±
Generelle Therapie der asymptomatischen bakteriellen Vaginose		-	
Präventionsprogramme		-	
Nikotinentzug	++		
Antibiotikagabe bei asymptomatischer Bakteriurie mit dem Ziel, die Frühgeburtenrate zu senken		-	
Supplementierung mit mehrfach ω-3-ungesättigten Fettsäuren bei Z. n. Frühgeburt			±

SSW Schwangerschaftswoche(n), Z. n. Zustand nach
Empfehlungsgrad stark: ++; mittel: +,-; offen: ±

Asymptomatische Bakteriurie

Zahlreiche Studien belegen eine Assoziation zwischen asymptomatischer Bakteriurie und Frühgeburt. Die asymptomatische Bakteriurie ist dabei definiert als ≥100.000 Keime/ml Urin ohne klinische Symptomatik. Wie eine im Jahr 2015 publizierte Cochrane-Analyse zeigte, senkt die antibiotische Therapie bei asymptomatischer Bakteriurie signifikant die Frühgeborenenrate vor 37 + 0 SSW. Allerdings schloss diese Untersuchung nur 2 Studien mit insgesamt 242 Patientinnen ein (RR 0,27, 95 %-KI 0,11–0,62), die zudem qualitative Mängel aufwiesen [34].

Eine anschließend publizierte prospektive multizentrische Kohortenstudie fand keinen Zusammenhang zwischen einer asymptomatischen Bakteriurie und der Frühgeborenenrate. Die Frühgeborenenrate wurde in diesem Falle auch nicht durch eine antibiotische Therapie mit Nitrofurantoin gesenkt. Allerdings wurde diese Studie vorzeitig gestoppt, da die Prävalenz des primären Outcome deutlich niedriger war als zuvor angenommen. Damit war natürlich auch die statistische Power dieser Studie eingeschränkt [20].

Das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) zieht in seinem Abschlussbericht zum Screening auf asymptomatische

Bakteriurie folgendes Resümee: Der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren ist aufgrund fehlender Studien unklar. Der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden einer Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren ist nicht belegt, da die Datenlage bezogen auf die heutige Versorgungssituation von Schwangeren dafür nicht geeignet ist [18].

Supplementierung mit mehrfach ω-3-ungesättigten Fettsäuren

Eine unlängst publizierte Cochrane-Metaanalyse zeigte, dass Schwangere mit zusätzlicher Supplementierung mit mehrfach ω-3-ungesättigten Fettsäuren im Gegensatz zu Schwangeren ohne oder Placebo eine um 1,7 Tage längere Schwangerschaft sowie ein signifikant geringeres Risiko einer Frühgeburt vor 34 + 0 SSW haben (RR 0,89, 95 %-KI 0,81–0,97; [22]). Diese Ergebnisse konnten allerdings in einer unlängst publizierten prospektiv randomisierten Studie nicht bestätigt werden [21]. Die Supplementierung mit mehrfach ω-3-ungesättigten Fettsäuren kann allenfalls bei Zustand nach Frühgeburt erwogen werden.

Arbeitsbelastung/körperliche Schonung

Lange Arbeitszeiten, Schichtarbeit, tägliches Stehen für mehr als 6h, schweres Heben und schwere körperliche Arbeit bei berufstätigen schwangeren Frauen sind mit geringen, teilweise nicht signifikanten Risiken für Frühgeburt verbunden [30]. Die Datenlage zu häuslicher körperlicher Schonung ist bei schwangeren Frauen mit und ohne Risikofaktoren für Frühgeburt derzeit nicht ausreichend, um verlässliche Aussagen zu treffen [3].

In 2019 wurde die S2k-Leitlinie zur Prävention und Therapie der Frühgeburt publiziert. Die Empfehlungen zu den oben erwähnten Präventionsmaßnahmen sind in **Tab. 5** zusammengefasst.

Fazit für die Praxis

- Die Frühgeburt ist ein Krankheitsbild mit multifaktoriellen Ursachen. Wie epidemiologische Untersuchungen zeigen, ist ein großer Teil der zugrundeliegenden Ätiologie nach wie vor unbekannt. Unterschiede in der Prävalenz zwischen Ländern gleichen Lebensstandards können derzeit nur partiell erklärt werden.
- Mittels der Evaluation von Risikofaktoren, der sonographischen Messung der Zervixlänge und dem Einsatz biochemischer Tests ist die Prädiktion einer Frühgeburt möglich.
- Vermeidbare Risikofaktoren, wie Rauchen, lange Arbeitszeiten oder schweres Heben, sollten der betroffenen Patientin erklärt und möglichst ausgeschlossen werden.
- Die Therapie der bakteriellen Vaginose und der asymptomatischen Bakteriurie mit Antibiotika führt zu keiner Reduktion der Frühgeborenenrate.
- Bei Frauen mit einer Zervixlänge von ≤25 mm vor 24 SSW (Schwangerschaftswochen) senkt vaginal appliziertes Progesteron die Prävalenz der Frühgeburt.
- Bei Frauen mit Zustand nach Frühgeburt und einer Zervixlänge von ≤25 mm vor 24 SSW kann durch die Anlage einer Cerclage das Frühgeburtsrisiko gesenkt werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. R. Berger

Marienhäuser Klinikum St. Elisabeth, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Mainz und Maastricht
Friedrich-Ebert-Str. 59, 56564 Neuwied,
Deutschland
richard.berger@marienhäuser.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Berger bekam Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung sowie Vortragshonorare von der Firma Eickeler. R. Kuon erhielt Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung sowie Vortragshonorare von der Dr. Kade/Besins GmbH. H. Maul wurde honoriert für Berateraktivität der Firma Hologic. Er bekam Reisekostenerstattung sowie Vortragshonorare von der Firma Kade. H. Abele, Y. Garnier und W. Rath geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. TEHR The European Health Report 2010
2. Bellad MB, Hoffman MK, Mallapur AA et al (2018) Clindamycin to reduce preterm birth in a low resource setting: a randomised placebo-controlled clinical trial. *BJOG* 125:1601–1609
3. Berger R, Abele H, Bahlmann F et al (2019) Prevention and therapy of Preterm birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k level, AWMF registry number 015/025, february 2019)—part 1 with recommendations on the epidemiology, etiology, prediction, primary and secondary prevention of Preterm birth. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 79:800–812
4. Berghella V, Mackeen AD (2011) Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 118:148–155
5. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM et al (2011) Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 117:663–671
6. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E et al (2013) Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000262.pub4>
7. Crowther CA, Ashwood P, Mcphee AJ et al (2017) Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS Med* 14:e1002390
8. Cruz-Melguizo S, San-Frutos L, Martinez-Payo C et al (2018) Cervical Pessary compared with vaginal progesterone for preventing early preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 132:907–915
9. Dodd JM, Grivell RM, Cm OB et al (2017) Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012024.pub2>
10. Dugoff L, Berghella V, Sehdev H et al (2018) Prevention of preterm birth with pessary in singletons (PoPPS): randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 51:573–579
11. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B et al (2016) Cross-country individual participant analysis of 4.1 Mio. Singleton births in 5 countries with very high human development index confirms known associations but provides no biologic explanation for 2/3 of all Preterm births. *PLoS ONE* 11:e162506
12. Friese K, Kirschner W (2003) Das BabyCare-Projekt. Konzept, erste Ergebnisse und Erfolgskriterien. *Gynäkologie* 36:403–412
13. Goya M, Pratorcorona L, Merced C et al (2012) Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 379:1800–1806
14. Hollowell J, Oakley L, Kurinczuk JJ et al (2011) The effectiveness of antenatal care programmes to reduce infant mortality and preterm birth in socially disadvantaged and vulnerable women in high-income countries: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 11:13
15. Hui SY, Chor CM, Lau TK et al (2013) Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 30:283–288
16. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ et al (1996) The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 334:567–572
17. Iqtig IQTIG (2017) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren
18. Iqwig IQWIG (2015) Abschlussbericht S13-02 Bakteriurien screening bei Schwangeren
19. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J et al (2019) Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 126:556–567
20. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C et al (2015) Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 15:1324–1333
21. Makrides M, Best K, Yelland L et al (2019) A randomized trial of prenatal n-3 fatty acid supplementation and preterm delivery. *N Engl J Med* 381:1035–1045
22. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF et al (2018) Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003402.pub3>
23. Moore E, Blatt K, Chen A et al (2016) Relationship of trimester-specific smoking patterns and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 215:109.e1–109.e6
24. Murphy DJ (2007) Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 21:773–789
25. Newnham JP, White SW, Meharry S et al (2017) Reducing preterm birth by a statewide multifaceted program: an implementation study. *Am J Obstet Gynecol* 216:434–442
26. Newton JN, Briggs AD, Murray CJ et al (2015) Changes in health in England, with analysis by English regions and areas of deprivation, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386:2257–2274
27. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC et al (2016) A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med* 374:1044–1052
28. Norberg H, Kowalski J, Marsal K et al (2017) Timing of antenatal corticosteroid administration and survival in extremely preterm infants: a national population-based cohort study. *BJOG* 124:1567–1574
29. Norman JE, Marlow N, Messow CM et al (2016) Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 387:2106–2116
30. Palmer KT, Bonzini M, Bonde JP et al (2013) Pregnancy: occupational aspects of management: concise guidance. *Clin Med* 13:75–79
31. Perez-Lopez FR, Chedraui P, Perez-Roncero GR et al (2019) Effectiveness of the cervical pessary for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies with a short cervix: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Gynecol Obstet* 299:1215–1231
32. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E et al (2018) Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 218:161–180
33. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S et al (2017) Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med* 36:1535–1543
34. Small FM, Vazquez JC (2015) Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000490.pub3>
35. Subtil D, Brabant G, Tilloy E et al (2018) Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 392:2171–2179
36. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O et al (2015) Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002250.pub2>
37. Van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF et al (2014) Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 123:1185–1192
38. Voss W, Hobbiebrunken E, Ungermann U et al (2016) The Development of Extremely Premature Infants. *Dtsch Arztebl Int* 113:871–878