

# Die Prädiktion und Prävention der Frühgeburt

## Teil 2: Prävention der Frühgeburt

Richard Berger, Hanna Hürter

**Die Betreuung von Müttern mit drohender Frühgeburt stellt enorme Ansprüche an niedergelassene Frauenärzte und perinatologische Zentren. Dabei sollte die oberste Handlungsmaxime stets die Vermeidung der extremen Frühgeburt mit all ihren Folgen für die betroffenen Familien, aber auch für die Solidargemeinschaft sein. In den letzten Jahren wurden zu diesem Thema bemerkenswerte Studien publiziert, die Anlass zur Hoffnung geben, wenn auch eine Validierung unter Alltagsbedingungen noch aussteht.**

Die bakterielle Vaginose wird seit Langem ursächlich mit der Frühgeburtlichkeit in Zusammenhang gebracht. Sie kann, wie zahlreiche Studien zeigen, mittels Antibiotika wirkungsvoll therapiert werden. Mittlerweile besteht hinreichende Evidenz, dass die Therapie der bakteriellen Vaginose bei bereits bestehender, vorzeitiger Wehentätigkeit die Schwangerschaftsdauer nicht verlängern kann (13). Wenn wir solche Patientinnen antibiotisch behandeln, möchten wir verhindern, dass eine aufsteigende Infektion das ungeborene Kind erfasst und dort zu einem fetalen Inflammationssyndrom mit allen bekannten Organschäden führt. Es gibt allerdings nach wie vor gute Hinweise, dass eine Antibiotika-Therapie bei bakterieller Vaginose vor 22 SSW die Inzidenz der Frühgeburt zu senken vermag (18, 19). Verwiesen sei in diesem Zusammenhang auch auf die Kiss-Studie, in der durch die frühzeitige Behandlung bakterieller vaginaler Infektionen mittels lokaler Clindamycin-Applikation die Frühgeburtenrate von 5,3 auf 3,0% gesenkt werden konnte (20). Auch sollte in diesem Kontext nicht unerwähnt bleiben, dass bei jeder Vorsorgeuntersuchung während der Schwangerschaft der Harn auf eine asymp-

tomatische Bakteriurie getestet wird. Eine konsequente Behandlung dieser Keimbesiedelung senkt bereits das Frühgeburtenrisiko um etwa 50% (13).

### Progesteron zur Prävention der Frühgeburt

Seit den wegweisenden Arbeiten von Paul Meis und Eduardo da Fonseca (21, 22) erschien eine Vielzahl von Publikationen, die über therapeutische Effekte von Progesteron bei erhöhtem Frühgeburtenrisiko berichteten (23). Dabei wird wohl die Wirkung von Progesteron über drei verschiedene Pathways vermittelt:

1. So geht dem Geburtsbeginn bei Säugetieren einschließlich des Menschen eine Inhibition der Progesteronsynthese voraus. Beim Menschen handelt es sich offenbar um einen funktionellen Progesteronmangel. Der Metabolismus von Progesteron wird moduliert und das Verhältnis zwischen Progesteronrezeptor A und B nimmt zugunsten des ersteren zu (24, 25).
2. Die maternale, plazentare Produktion von CRH steigt während der Schwangerschaft an und erreicht

### Die Prädiktion und Prävention der Frühgeburt

- ▷ Teil 1: Prädiktion der Frühgeburt
- ▶ Teil 2: Prävention der Frühgeburt

ihren Zenit zum Zeitpunkt der Geburt. Bei Patientinnen mit Frühgeburt ist dieser Anstieg der CRH-Produktion steiler als bei Entbindung am Termin (25). Da Progesteron die plazentare CRH-Produktion hemmt, könnte hierin ein weiterer therapeutischer Effekt begründet sein (27).

3. Progesteron vermag die gesteigerte Synthese von Interleukinen und Prostaglandinen zu hemmen, die einer Zervixreifung vorausgehen (28).

Im Jahr 2003 veröffentlichten da Fonseca und Mitarbeiter eine Studie, in der sie Patientinnen, die bereits eine Frühgeburt erlitten hatten, in der nachfolgenden Schwangerschaft intravaginal mit Progesteron behandelten. Die Frühgeburtenrate im Gesamtkollektiv lag bei 21,1% und spiegelt das hohe Grundrisiko der Frauen wider. Durch die Applikation von Progesteron konnte die Inzidenz der Frühgeburt signifikant gesenkt werden (13,8% vs. 28,5%,  $p < 0,05$ ). Die Wahrscheinlichkeit, vor 34 SSW zu entbinden, sank beträchtlich (2,7% vs. 18,5%,  $p < 0,05$ ) (22).

Abbildung 1 zeigt, wie gerade der Anteil der Frühgeborenen <34 SSW an der Summe aller Frühgeborenen durch Progesteron entscheidend reduziert werden konnte. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte auch die Arbeitsgruppe um Paul Meis nach intramuskulärer Gabe von 17-alpha-Hydroxyprogesteronacproat, allerdings lag die Frühgeburtenrate im Gesamtkollektiv bei dieser Studie noch höher (21). Rode publizierte vor Kurzem eine Übersichtsarbeit, aus der klar hervorgeht, dass die Gabe von Progesteron bei Frauen mit Status nach Frühgeburt

die Rate an Frühgeburten unterhalb von 32 SSW zu reduzieren vermag, ebenso die Inzidenz an perinatalen Todesfällen, RDS und nekrotisierender Enterokolitis (23).

Eine weitere Indikation zur Applikation von Progesteron in der Schwangerschaft basiert auf einer Arbeit von da Fonseca aus dem Jahr 2007 (29). Von 24.620 schwangeren Frauen, die sich zwischen 2003 und 2006 in fünf Kliniken in London in der 22. SSW einer transvaginalen Ultraschalluntersuchung unterzogen hatten, wurden 413 Patientinnen identifiziert, die eine Zervixlänge von 15 mm und weniger aufwiesen. Von diesen Frauen konnten 250 für eine Studie gewonnen werden, die den Effekt einer vaginalen Progesterongabe auf die Frühgeburtslichkeit prüfte. Durch die tägliche intravaginale Applikation von 200 mg Progesteron konnte die Inzidenz der Frühgeburt <34 SSW signifikant gesenkt werden (19,2% vs. 34,4%; 95% CI 0,36–0,6) (29; s. Abb. 2).

Ob auch die Therapie symptomatischer Patientinnen mit Progesteron insbesondere nach 25 SSW effektiv ist, bleibt abzuwarten. Facchinetti legte 2007 hierzu eine entsprechende Arbeit vor. In allen bisher bekannten Therapieansätzen war ein derart später Versuch der Prävention äußerst frustant (30).

### Gesundheitsökonomische Betrachtungen

Mittlerweile werden natürlich neue Behandlungsverfahren nicht nur einer medizinischen Prüfung unterzogen, sondern auch vor Kostenübernahme durch die Kassen einer gesundheitsökonomischen Betrachtungsweise zugeführt. Wie Bailit und Votruba 2007 darlegten, werden die Kosten für eine Frühgeburt <32 SSW in den USA auf etwa 100.000 \$ beziffert. Würden alle Mütter mit Zustand nach Frühgeburt in der nachfolgenden Schwangerschaft mit Progesteron behandelt, ergäbe sich bei konservativer Schätzung eine Kostenersparnis von

### Verminderung von Frühgeburten vor 34 SSW

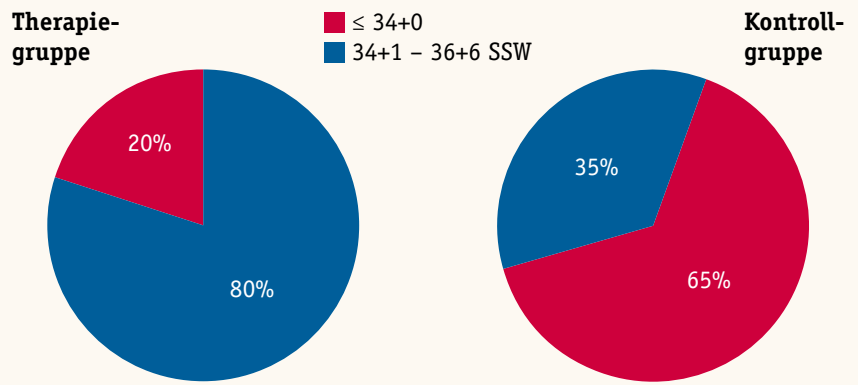


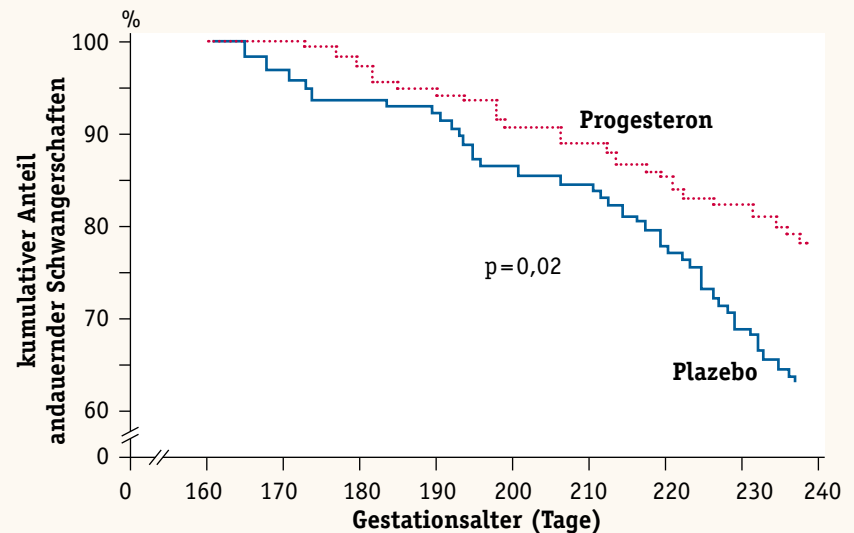
Abb. 1: Anteil der frühgeborenen Kinder unterhalb von 34 SSW an der Summe aller frühgeborenen Kinder in der Therapiegruppe und der Kontrollgruppe. Die Frauen der Therapiegruppe (n=72) applizierten täglich 100 mg Progesteron intravaginal. Zehn Kinder wurden vor 37 SSW geboren, davon zwei vor 34 SSW (20%) (22). Die Frauen der Kontrollgruppe (n=70) applizierten täglich Placebo intravaginal. 20 Kinder wurden vor 37 SSW geboren, davon 13 vor 34 SSW (65%) (22).

etwa 1.000 \$ pro therapierter Frau. Wird darüber hinaus berücksichtigt, dass diese extrem frühgeborenen Kinder oft an einer lebenslangen Beeinträchtigung ihrer Gesundheit leiden, die entsprechende Behandlungskosten

ten nach sich zieht, so liegt die Kostenersparnis pro behandelter Frau sogar bei 6.100 \$ (31).

Cahill und Mitarbeiter evaluierten die gesundheitsökonomischen Folgen

### Schwangerschaftsverlängerung nach Progesterongabe



number at risk für Spontangeburt	160	170	180	190	200	210	220	230	240
Progesteron	125	125	122	118	114	112	107	103	99
Placebo	125	121	119	115	109	105	98	87	80

Abb. 2: Schwangerschaftsverlängerung nach Progesteronapplikation. Progesteron reduzierte das Risiko einer Frühgeburt <34 SSW um 44,2% (Hazard Ratio für Progesteron 0,57; 95% CI 0,35–0,92; p=0,02). Progesteron = Patientinnen, denen Progesteron vaginal verabreicht wurde; Placebo = Patientinnen, die ein Placebo erhielten (29).

von vier unterschiedlichen Screening-Strategien zur Reduktion der Frühgeburtlichkeit (32):

1. Messung der sonografischen Zervixlänge bei allen Schwangeren zwischen 18 und 23 SSW, gegebenenfalls anschließende Applikation von Progesteron,
2. Messung der sonografischen Zervixlänge bei allen Schwangeren mit Zustand nach Frühgeburt zwischen 18 und 23 SSW, gegebenenfalls anschließende Applikation von Progesteron,
3. Applikation von 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat bei allen Frauen mit Zustand nach Frühgeburt unabhängig von der Zervixlänge,
4. kein Screening.

Bei dieser Kalkulation waren die Gesamtkosten pro behandelter Patientin in Strategie 1 mit 8.325 \$ am geringsten und in Strategie 4 mit 11.560 \$ am höchsten. Umgekehrt verhielt es sich mit dem Zugewinn an *quality-adjusted life years*. Bezogen auf die USA ist im Falle von Strategie 4 bei 4 Millionen Geburten pro Jahr mit einer Anzahl an frühgeborenen Kinder < 34 SSW von

170.920 zu rechnen. Mit Strategie 1 ließe sich dieser Wert auf 75.000 senken, auch die Gruppe der Kinder mit signifikanter Morbidität würde von 47.810 auf 34.220 deutlich schrumpfen. In absoluten Zahlen ergäben sich hieraus Kosteneinsparungen von 12,9 Mrd. \$ pro Jahr, vorausgesetzt die Studienergebnisse zur Senkung der Frühgeburtlichkeit bilden sich auch unter Alltagsbedingungen ab (32).

### Zerklage zur Prävention der Frühgeburt

Lange Zeit war unklar, ob durch eine Zerklage die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit reduziert werden kann. Studien zeigten unterschiedliche Ergebnisse, bis Owen und Mitarbeiter diese Intervention an einem Hochrisikokollektiv untersuchten (33). Frauen mit Zustand nach Frühgeburt unterzogen sich zwischen 16 und 22 SSW einer Vaginalsonografie mit Messung der Zervixlänge. Von 1.014 untersuchten Frauen konnten 302 in die Studie eingeschlossen und randomisiert werden; 149 Patientinnen mit einer Zervixlänge von 25 mm und weniger erhielten eine Zerklage,

153 keine. Durch den Einsatz einer Zerklage konnte die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit unter 35 SSW reduziert werden, der Unterschied war jedoch knapp nicht signifikant ( $p=0,053$ ). Signifikanz wurde aber bei einer Zervixlänge von 15 mm und weniger nachgewiesen (OR 0,23; 95 % CI 0,08–0,66;  $p=0,006$ ) (s. Abb. 3). Auch war der Anteil von Frühgeburten unterhalb von 24 SSW durch den Einsatz einer Zerklage signifikant reduziert (6,1 % vs. 14%;  $p=0,03$ ). So scheint neben der Applikation von Progesteron eine weitere Behandlungsoption für Patientinnen mit Zustand nach Frühgeburt zu bestehen. Allerdings erwächst zwischen diesen beiden Interventionen kein additiver Effekt, denn in der Studie von Owen und Mitarbeitern hatte die Applikation von Progesteron zusätzlich zur Zerklage keinen Benefit auf der Reduktion der Frühgeburtlichkeit (OR 0,67; 95 % CI 0,42–1,10;  $p=0,09$ ) (33).

### Der totale Muttermundverschluss

Erich Saling hatte in Deutschland schon sehr früh einen anderen Weg eingeschlagen. Unter der Vorstellung, dass eine ascendierende Infektion ursächlich für die Induktion einer Frühgeburt sein könnte, entwickelte er das Modell des totalen Muttermundverschlusses. Aus den Ergebnissen einer Beobachtungsstudie schloss er, dass die Schwangerschaftsdauer damit erheblich verlängert werden kann (34). Diese Erkenntnisse wurden von vielen Geburtshelfern bestätigt. Auch wir in Neuwied bieten diese Methode Patientinnen an, die infolge einer ascendierenden Infektion einen Spätabort oder eine Frühgeburt unterhalb von 30 SSW erlitten haben. Seit 2003 setzten wir dieses Verfahren bei 47 Patientinnen ein, die meisten erhielten eine zusätzliche Zerklage nach McDonald. Die Frühgeburtenrate zwischen 24+0 und 33+6 SSW lag in diesem Hochrisikokollektiv lediglich bei 12 % (s. Abb. 4). Im

### Schwangerschaftsverlängerung nach Zerklage

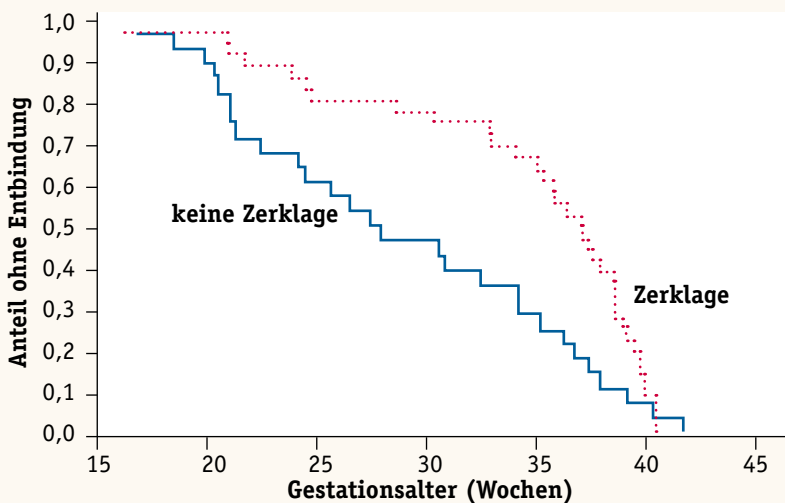


Abb. 3: 64 Frauen mit Zustand nach Frühgeburt und einer Zervixlänge <15mm wurden randomisiert. Durch die Zerklage konnte eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaftsdauer erzielt werden (OR, 0,23; 95 % CI, 0,08 – 0,66;  $P = 0,006$ ) (33).

Vergleich zur vorangegangenen Geburt konnten wir eine Schwangerschaftsverlängerung um im Mittel elf Wochen beobachten.

### Nikotinabusus und Frühgeburt

Abschließend werden wir nicht müde, auf den starken Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und Frühgeburt hinzuweisen. Es ist weiterhin unsere vordringliche Aufgabe, die von uns betreuten Patientinnen gerade zu Beginn der Schwangerschaft auf die Gefahr eines derartigen Missbrauchs aufmerksam zu machen. Frauen sind zu diesem Zeitpunkt sehr offen für eine einfühlsame Beratung zur gesunden Lebensführung. Ein Verzicht auf Nikotin bereits im ersten Trimenon senkt die Frühgeburtenrate erheblich (OR 0,69; 95 % CI 0,65–0,74) und noch mehr die Inzidenz von IUGR-Kindern (OR 0,45; 95 % CI 0,42–0,48) sowie frühgeborenen IUGR-Kindern (OR 0,47; 95 % CI 0,40–0,55) (35). Gerade die Letzteren haben ein extrem hohes Risiko für die Entstehung von psychomotorischen Entwicklungsstörungen. Die hieraus resultierende Belastung für die betroffenen Familien, aber auch für die Kostenträger, ist nicht zu unterschätzen.

### Frustrane Interventionsversuche

Auch wenn eine Assoziation zwischen Peridonditis und Frühgeburtslichkeit immer wieder beschrieben wurde, so kann eine Behandlung dieser Zahnfleischerkrankung in der Schwangerschaft das entsprechende Risiko nicht senken. Eine Metaanalyse qualitativ hochwertiger Studien zeigte keinen Effekt dieser Intervention (OR 1,15; 95 % CI 0,95–1,40;  $p=0,015$ ) (36). Auch auf die Gabe von Fischöl zur Prävention der Frühgeburtslichkeit wurde große Hoffnung gesetzt. So beschrieben Olson und Mitarbeiter zu Beginn dieses Jahrzehnts eine signifikante Reduktion nach Gabe von Docosahexanoidsäure (37). Nachfolgende Studien zeigten

### Schwangerschaftsdauer nach totalem Muttermundverschluss und Zerklage bei Hochrisikopatientinnen (n=47)

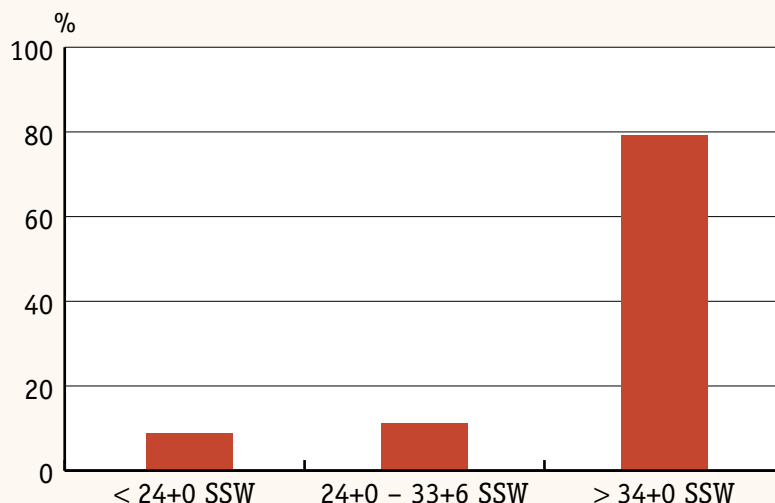


Abb. 4: Frühgeburten-Rate zwischen 24+0 und 33+6 SSW: 12%. Durch den totalen Muttermundverschluss und die Zerklage konnte gegenüber der vorhergehenden Schwangerschaft eine Verlängerung um im Mittel elf Wochen erzielt werden.

allerdings widersprüchliche Ergebnisse (38, 39).

### Fazit

Derzeit werden im Bereich der Grundlagenforschung große Anstrengungen unternommen, um die molekularen Mechanismen der Frühgeburt zu klären. Wünschenswert wäre dabei die Entwicklung genetischer und biochemischer Tests, die ähnlich wie in der Onkologie eine hohe Vorhersagekraft besitzen und idealerweise zielgerichtete Therapieansätze ermöglichen. Bei asymptomatischen Patientinnen vor 20 SSW sind die derzeit zur Verfügung stehenden Prädiktionsverfahren nur von begrenzter Qualität. Etwas besser ist die Situation bei symptomatischen Frauen. Hier besitzen die Vaginalsonografie und biochemische Verfahren wie beispielsweise die Messung von Fibronectin oder pHIGFBP-1 einen hohen negativen Vorhersagewert. Derartige Untersuchungen sind durchaus geeignet, die berechtigten Sorgen betroffener Patientinnen zu relativieren. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass

durch eine Testkombination die Anzahl falsch-negativer Frauen steigt und somit etwa die Hälfte der Mütter, die eine Frühgeburt erleiden, nicht identifiziert werden kann. Zumindest für Hochrisiko-Patientinnen, also Frauen mit Zustand nach Frühgeburt oder Verkürzung der Zervix auf 15 mm vor 24 SSW, scheinen sich effektive Interventionstrategien abzuzeichnen. So konnte in diesem Kollektiv ein signifikanter Nutzen der Applikation von Progesteron oder einer Zerklage nachgewiesen werden. Kosten-Nutzen-Analysen erscheinen vor allem für ein Screening mittels Vaginalsonografie und nachfolgender Progesteron-Applikation sehr günstig. Es bleibt abzuwarten, ob sich die unter Studienbedingungen gewonnenen Erkenntnisse auch im klinischen Alltag bewähren.

### Literatur

1. EFCNI EU Benchmark report 2009/2010 Too little, too late? [http://www.efcni.org/fileadmin/Daten/Web/Reports/benchmarking\\_report/benchmarking\\_report\\_download.pdf](http://www.efcni.org/fileadmin/Daten/Web/Reports/benchmarking_report/benchmarking_report_download.pdf)
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD et al.: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371 (2008) 75–84.



3. Pötzsch O: Unterschiedliche Facetten der Geburtenentwicklung in Deutschland. Statistisches Bundesamt • Wirtschaft und Statistik (2005) Nr. 6, 569–581.
4. Neonatalstatistiken der Bundesländer.
5. Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H et al.: Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 190 (2004) 509–519.
6. Iwasaki A: The role of dendritic cells in immune responses against vaginal infection by herpes simplex virus type 2. *Microbes Infect* 5 (2003) 1221–1230. Review.
7. Zhao X, Deak E, Soderberg K et al.: Vaginal submucosal dendritic cells, but not Langerhans cells, induce protective Th1 response to herpes simplex virus-2. *J Exp Med* 197 (2003) 153–162.
8. Bellan G: Inflammatory cell activation in sepsis. *Br Med Bull* 55 (1999) 12–29. Review.
9. Sørensen TI, Nielsen GG, Andersen PK et al.: Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 318 (1988) 727–732.
10. Macones GA, Parry S, Elkousy M et al.: A polymorphism in the promoter region of TNF in bacterial vaginosis: Preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 190 (2004) 1504–1508.
11. Romero R, Velez Edwards DR et al.: Identification of fetal and maternal single nucleotide polymorphisms in candidate genes that predispose to spontaneous preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 202 (2010) Nr. 5, 431.e1–34.
12. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM et al.; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network: The preterm prediction study: can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *Am J Obstet Gynecol* 184 (2001) 652–655.
13. Honest H, Forbes CA, Durée KH et al.: Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 13 (2009) Nr. 43, 1–627.
14. Rahkonen L, Unkila-Kallio L, Nuutila M et al.: Cervical length measurement and cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 testing in prediction of preterm birth in patients reporting uterine contractions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 88 (2009) 901–908.
15. Martina NA, Kim E, Chitkara U et al.: Gestational age-dependent expression of Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-1 (IGFBP-1) phosphoisoforms in human extraembryonic cavities, maternal serum, and decidua suggests decidua as the primary source of IGFBP-1 in the fluids during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 1894–1898.
16. Rutanen EM: Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the endometrium. Effect of intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod* 15 (2000) Aug; Suppl 3, 173–181.
17. Kekki M, Kurki T, Kärkkäinen T et al.: Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80 (2001) 546–551.
18. Lamont RF, Jones BM, Mandal D et al.: The efficacy of vaginal clindamycin for the treatment of abnormal genital tract flora in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 11 (2003) 181–189.
19. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F et al.: Effect of early oral clindamycin on miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 361 (2003) 983–988.
20. Kiss H, Petricevic L, Husslein P: Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 329 (2004) 371. Epub 2004 Aug 4.
21. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E et al.; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network: Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 348 (2003) 2379–2385. Erratum: *N Engl J Med* 349 (2003) 1299.
22. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH et al.: Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 188 (2003) 419–424.
23. Rode L, Langhoff-Roos J, Andersson C et al.: Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 88 (2009) 1180–1189.
24. Astle S, Slater DM, Thornton S: The involvement of progesterone in the onset of human labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 108 (2003) 177–181.
25. Smith R: Parturition. *N Engl J Med* 356 (2007) 271–283.
26. Word RA, Li XH, Hnat M et al.: Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med* 25 (2007) 69–79.
27. Smith R, Nicholson RC: Corticotrophin releasing hormone and the timing of birth. *Front Biosci* 12 (2007) 912–918.
28. Loudon JA, Elliott CL, Hills F et al.: Progesterone represses interleukin-8 and cyclo-oxygenase-2 in human lower segment fibroblast cells and amnion epithelial cells. *Biol Reprod* 69 (2003) 331–337.
29. da Fonseca EB, Celik E, Parra M et al.; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group: Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 357 (2007) 462–469.
30. Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G et al.: Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 196 (2007) Nr. 5, 453.e1–4; discussion 421.
31. Bailit JL, Votruba ME: Medical cost savings associated with 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 196 (2007) Nr. 3, 219.e1–7.
32. Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB et al.: Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 202 (2010) Nr. 6, 548.e1–8.
33. Owen J, Hankins G, Iams JD et al.: Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 201 (2009) Nr. 4, 375.e1–8.
34. Saling E, Schumacher E: Total surgical cervical occlusion. Conclusions from data of several clinics, which use total surgical cervical occlusion. *Z Geburtshilfe Neonatol* 200 (1996) Nr. 3, 82–87.
35. Polakowski LL, Akinbami LJ, Mendola P: Prenatal smoking cessation and the risk of delivering preterm and small-for-gestational-age newborns. *Obstet Gynecol* 114 (2009) 318–325.
36. Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A et al.: Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 29 (2010) 341: c7017. doi: 10.1136/bmj.c7017.
37. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A et al.: Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Fish Oil Trials in Pregnancy (FOTIP) Team. BJOG* 107 (2000) 382–395.
38. Smuts CM, Huang M, Mundy D et al.: A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 101 (2003) 469–479.
39. Harper M, Thom E, Klebanoff MA et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network: Omega-3 fatty acid supplementation to prevent recurrent preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 115 (2010) 234–242.

## Interessenkonflikt

Prof. R. Berger erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dr. H. Hürter erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.



### Für die Autoren

**Prof. Dr. med. Richard Berger**  
 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
 Marienhausklinikum  
 St. Elisabeth  
 Friedrich-Ebert-Str. 59  
 56564 Neuwied  
 r.berger@mhk.marienhaus-gmbh.de