

Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, September 2022) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and on the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes

Prävention und Therapie der Frühgeburt. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Level, AWMF-Registernummer 015/025, September 2022) – Teil 2 mit Empfehlungen zur tertiären Prävention der Frühgeburt und zum Management des frühen vorzeitigen Blasensprungs

Authors

Richard Berger¹, Harald Abele², Franz Bahlmann³, Klaus Doubek⁴, Ursula Felderhoff-Müser⁵, Herbert Fluhr⁶, Yves Garnier⁷, Susanne Grylka-Baesclin⁸, Aurelia Hayward⁹, Hanns Helmer¹⁰, Egbert Herting¹¹, Markus Hoopmann², Irene Hösl¹², Udo Hoyme¹³, Mirjam Kunze¹⁴, Ruben-H. Kuon¹⁵, Ioannis Kyvernitis¹⁶, Wolf Lütje¹⁷, Silke Mader¹⁸, Holger Maul¹⁶, Werner Mendling¹⁹, Barbara Mitschdörfer²⁰, Monika Nothacker²¹, Dirk Olbertz²², Andrea Ramsell⁹, Werner Rath²³, Claudia Roll²⁴, Dietmar Schlembach²⁵, Ekkehard Schleußner²⁶, Florian Schütz²⁷, Vanadin Seifert-Klauss²⁸, Johannes Stubert²⁹, Daniel Surbek³⁰

Affiliations

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

Key words

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

Schlüsselwörter

Leitlinie, Frühgeburt, vorzeitige Wehentätigkeit, Zervixinsuffizienz, früher vorzeitiger Blasensprung

received 15. 1. 2023

accepted after revision 22. 1. 2023

Bibliography

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 569–601

DOI 10.1055/a-2044-0345

ISSN 0016-5751

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

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

ABSTRACT

Aim The revision of this guideline was coordinated by the German Society for Gynecology and Obstetrics (DGGG), the Austrian Society for Gynecology and Obstetrics (OEGGG) and the Swiss Society for Gynecology and Obstetrics (SGGG). The aim of the guideline is to improve the prediction, prevention and management of preterm birth based on evidence from

the current literature, the experience of members of the guidelines commission, and the viewpoint of self-help organizations.

Methods The members of the contributing professional societies and organizations developed recommendations and statements based on international literature. The recommendations and statements were presented and adopted using a formal process (structured consensus conferences with neutral moderation, written Delphi vote).

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 Überarbeitete Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) 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 zahlreiche 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, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, September 2022) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and on the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 569–601

Guideline documents

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

Guideline authors

See ► **Tables 1** and **2**.

► **Table 1** Lead and/or coordinating guideline author.

Author	AWMF professional society
Prof. Dr. Richard Berger	DGGG

The following professional societies/working groups/organizations/associations stated that they wished to contribute to the guideline text and participate in the consensus conference and nominated representatives to attend the conference (► **Table 2**).

► **Table 2** Contributing guideline authors.

Author Mandate holder	DGGG working group (AG)/ AWMF/non-AWMF professional society/organization/association
Prof. Dr. Harald Abele	AGG Section Preterm Birth
Prof. Dr. Franz Bahlmann	DEGUM
Prof. Dr. Richard Berger	DGGG
Dr. Klaus Doubek	BVF
Prof. Dr. Ursula Felderhoff-Müser	GNPI
Prof. Dr. Herbert Fluhr	AGIM
PD Dr. Dr. Yves Garnier	AGG Section Preterm Birth
Prof. Dr. Susanne Grylka-Baeschlin	DGHWi
Aurelia Hayward	DHV
Prof. Dr. Hanns Helmer	OEGGG
Prof. Dr. Egbert Herting	DGKJ
Prof. Dr. Markus Hoopmann	ARGUS
Prof. Dr. Irene Hösli	SGGG
Prof. Dr. Dr. h. c. Udo Hoyme	AGII
Prof. Dr. Ruben Kuon	DGGG
Dr. Wolf Lütje	DGPFG
Silke Mader	EFCNI
Prof. Dr. Holger Maul	DGPM
Prof. Dr. Werner Mendling	AGII
Barbara Mitschdörfer	Federal Association "Das frühgeborene Kind" [The Premature Baby]
PD Dr. Dirk Olbertz	GNPI
Andrea Ramsell	DHV
Prof. Dr. Werner Rath	DGPFG
Prof. Dr. Claudia Roll	DGPM
PD Dr. Dietmar Schlembach	AGG Section Hypertensive Disorders of Pregnancy and Fetal Growth Restriction
Prof. Dr. Ekkehard Schleißner	DGPFG
Prof. Dr. Florian Schütz	AGIM
Prof. Dr. Vanadin Seifert-Klauss	DGGEF
Prof. Dr. Daniel Surbek	SGGG

Additional authors involved in the revision of the guideline were PD Dr. Mirjam Kunze, Prof. Dr. Jannis Kyvernitis and Prof. Dr. Johannes Stubert. They did not participate in the voting on recommendations and statements.

II Guideline Application

Purpose and objectives

The guideline aims to optimize the inpatient and outpatient care given to patients with threatened preterm birth and thereby reduce the rate of preterm births. If a preterm birth cannot be delayed or prevented any longer, the goal must be to reduce perinatal and neonatal morbidity and mortality. This also contributes to improving the psychomotor and cognitive development of children born prematurely.

Targeted areas of care

Outpatient and/or inpatient care.

Target user groups/target audience

The recommendations in this guideline are aimed at gynecologists in private practice, hospital-based gynecologists, hospital-based pediatricians, midwives in private practice and hospital-based midwives. Others groups this guideline wishes to address are advocacy groups for affected women and children, nursing staff (obstetrics/puerperium, pediatric intensive care unit), medical-scientific professional associations and organizations, quality assurance institutions (e.g., IQTIG), healthcare policy institutions and decision-makers at federal and state level, and funding bodies.

Adoption and period of validity

The validity of this guideline was confirmed by the executive boards/representatives of the participating medical professional societies, working groups, organizations, and associations as well as by the boards of the DGGG, SGGG and OEGGG and the DGGG/OEGGG/SGGG Guidelines Commission in September 2022 and was thereby approved in its entirety. This guideline is valid from 1 October 2022 through to 30 September 2025. Because of the contents of this guideline, this period of validity is only an estimate. The guideline can be reviewed and updated earlier if necessary. If the guideline still reflects the current state of knowledge, its period of validity can be extended.

III Methodology

Basic principles

The method used to prepare this guideline was determined by the class to which this guideline was assigned. The AWMF Guidance Manual (version 2.0) 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 consisting of 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 was classified as: **S2k**.

Grading of recommendations

The grading of evidence based on the systematic search, selection, evaluation, and synthesis of an evidence base which is then used to grade the recommendations is not envisaged for S2k guidelines. The individual statements and recommendations are only differentiated by syntax, not by symbols (► **Table 3**).

► **Table 3** Grading of recommendations (based on Lomotan et al., Qual Saf Health Care 2010).

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

Statements

Expositions or explanations of specific facts, circumstances, or problems without any direct recommendations for action included in this guideline are referred to as “statements.” It is not possible to provide any information about the level of evidence for these statements.

Achieving consensus and level of consensus

At structured NIH-type consensus-based conferences (S2k/S3 level), authorized participants attending the session vote on draft statements and recommendations. The process is as follows. A recommendation is presented, its contents are discussed, proposed changes are put forward, and all proposed changes are voted on. If a consensus (> 75% of votes) is not achieved, there is another round of discussions, followed by a repeat vote. Finally, the extent of consensus is determined, based on the number of participants (► **Table 4**).

► **Table 4** Level of consensus based on extent of agreement.

Symbol	Level 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	< 50% of participants agree

Expert consensus

As the term already indicates, this refers to consensus decisions taken relating specifically to recommendations/statements issued without a prior systematic search of the literature (S2k) or where 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 previ-

ously described in the chapter *Grading of recommendations* but without the use of symbols; it is only expressed semantically (“must”/“must not” or “should”/“should not” or “may”/“may not”).

Dissenting opinion of the OEGGG

Re 6.9.1 Type of delivery according to fetal presentation

The Austrian Society for Gynecology and Obstetrics (OEGGG) is of the opinion that there is no clinical and scientific basis for the recommendation to favor delivery by caesarean section based on the presumed lower perinatal risk of intraventricular hemorrhage and that the type of delivery in the context of very early preterm birth (weeks 22 + 0 to 24 + 6 of gestation) must be adapted to take account of the individual maternal and fetal clinical situation. In the context of very early preterm birth of singletons in cephalic presentation, the OEGGG recommends an individualized management of the birth which takes the maternal and fetal clinical situation into account with the clinical decision-making process also including the option of vaginal birth [1].

Dissenting opinion of the SGGG

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

As regards the care of infants at the limits of viability, the SGGG refers to the recommendation for Switzerland developed together with neonatologists. *Rationale*: The recommendations for Switzerland differ in several aspects from the recommendations for Germany. The recommendations for Switzerland are currently being revised [2].

Re 6.6 Administration of antenatal steroids

With regard to this chapter, see the SGGG Letter by Experts No. 56 Glucocorticoid Therapy to Promote Antenatal Lung Maturation with Threatened Preterm Birth: Indications and Dosages. *Rationale*: The evidence-based recommendations in Switzerland differ slightly from those in this guideline, particularly with regards to the administration of antenatal glucocorticoids in weeks 34 + 0 to 36 + 0 of gestation [3].

Re 6.2 Tocolysis

With regards to tocolytic drugs, beta-mimetic drugs have been approved for use as tocolytics in Switzerland and may be used as the first choice tocolytic drug; for further information, see the SGGG Letter of Experts No. 41 Tocolysis for Preterm Labor. *Rationale*: The recommendations and practice in Switzerland differ from those in Germany [4].

Re 8.8 Clinical management before 22 weeks of gestation

In cases with a poor prognosis, the option to terminate the pregnancy should be mentioned. *Rationale*: The option of terminating the pregnancy through the induction of labor in cases where there is a serious danger to the mother’s physical or psychological health is not mentioned in the guideline, even though it is of clinical importance.

The dissenting opinion of the OEGGG is also adopted by the SGGG.

Recommendation 8.E63: Glucocorticoids should not be administered in the 22nd week of gestation. In special cases, they may be administered in the 23rd week of gestation if a preterm birth is threatened within the next 7 days and after the obstetricians and neonatologists have discussed this with the patient.

IV Guideline

6 Tertiary prevention

6.1 Bedrest

Consensus-based statement 6.S25	
Expert consensus	Level of consensus +++
There is currently no data available which confirms that bedrest reduces the preterm birth rate. However, bedrest does increase the maternal risk of thrombosis and facilitates the development of muscle atrophy and osteoporosis.	
Reference: [5]	

6.2 Tocolysis

Consensus-based recommendation 6.E22	
Expert consensus	Level of consensus +++
The aim of tocolysis must be to prolong the pregnancy by at least 48 hours. This allows	
- antenatal steroids to be administered, - in-utero transfer to a perinatal center with a neonatal intensive care unit.	

6.2.1 Indications

Consensus-based recommendation 6.E23	
Expert consensus	Level of consensus +++
Tocolytics to slow or stop contractions should be administered in cases with	
- spontaneous regular preterm contractions $\geq 4/20$ min, combined with - shortening of the functional cervical length (transvaginal measurement) and/or cervical opening.	

Consensus-based statement 6.S26	
Expert consensus	Level of consensus +++
If tocolysis is indicated and there are no contraindications, tocolysis should be carried out in the period between week 22 + 0 and 33 + 6 of gestation.	

Consensus-based statement 6.S27	
Expert consensus	Level of consensus +++
The administration of tocolytics (beta-sympathomimetics, atosiban, nifedipine, indomethacin, NO donors) to women with contractions and cervical opening can postpone the birth by 48 h in 75–93 % of cases and by 7 days in 62–78 % of cases.	
References: [6, 7]	

6.2.2 Medication

Consensus-based recommendation 6.E24	
Expert consensus	Level of consensus +++
Because of their significantly higher rate of maternal side effects compared to other tocolytics (beta-sympathomimetics) and the lack of evidence confirming its tocolytic efficacy (magnesium sulfate), continuous intravenous administration of beta-sympathomimetics or magnesium sulfate should no longer be used for tocolysis.	

Of all the tocolytics, beta-sympathomimetics require the most monitoring as well as having the highest maternal (up to 80 % cardiovascular) and fetal side effects [7]. This is compounded by an incidence of lung edema of around 1/350 applications [8]. They should therefore no longer be used for tocolysis [9]. Bolus tocolysis with fenoterol, which is widely used in Germany, is associated with significantly fewer maternal side effects than continuous intravenous tocolysis.

The data regarding the use of magnesium sulfate as a tocolytic is still controversial. In meta-analyses [6, 7], magnesium sulfate was found to be effective in prolonging the pregnancy by 48 h compared to placebo (OR 2.46; 95 % CI: 1.58–4.94); these findings contradict the results and statements of a 2014 Cochrane review [10] generated from 37 studies which included 3571 pregnant women. According to the Cochrane review, magnesium sulfate is not more effective at prolonging pregnancy for 48 h than placebo or no therapy and does not lower the preterm birth rate. However, the tocolytic efficacy of magnesium sulfate depends on the dosage and therefore also on the incidence of maternal side effects. According to a meta-analysis published in 2019, the antenatal administration of magnesium sulfate (for all indications) was not associated with an increased rate of perinatal deaths compared to placebo/no therapy [11]. In international guidelines, magnesium sulfate is no longer recommended for tocolysis [12–14].

Consensus-based recommendation 6.E25	
Expert consensus	Level of consensus +++
Given their efficacy and side effects profile, calcium antagonists (nifedipine), oxytocin receptor antagonists (atosiban) and COX inhibitors (indomethacin) should be used preferably as tocolytics even though not all of them have been officially approved.	
References: [6, 7]	

6.2.3 Combining several tocolytics

Consensus-based recommendation 6.E26	
Expert consensus	Level of consensus +++
Based on the currently available data, different tocolytics should not be combined because of the significantly higher rate of maternal side effects compared to use of a single tocolytic and the lack of any confirmed increase in efficacy.	
References: [8, 15]	

Consensus-based recommendation 6.E27	
Expert consensus	Level of consensus +++
Tocolytic drugs should currently not be combined with oral/vaginal progesterone for adjunctive tocolysis as data from studies is still lacking.	
Reference: [16]	

6.2.4 Tocolysis in cases of extreme preterm birth, multiple pregnancy and intrauterine growth restriction

Consensus-based statement 6.S28	
Expert consensus	Level of consensus ++
There is no data from randomized controlled studies on the use of tocolytics to stop or reduce contractions in cases of preterm birth at the limits of viability, multiple pregnancy, or intrauterine growth restriction. The decision whether or not to use tocolytics must be made on a case-by-case basis after participatory decision-making.	
References: [17, 18]	

6.2.5 Continuous tocolysis

Consensus-based recommendation 6.E28	
Expert consensus	Level of consensus ++
Based on the current state of knowledge, continuous or maintenance tocolysis (general defined as tocolysis for more than 48 h) to reduce the preterm birth rate and neonatal morbidity and mortality should not be carried out.	
References: [19–23]	

Continuous tocolysis may be considered in individual cases with the consent of the pregnant woman.

6.3 Progesterone for maintenance tocolysis

Consensus-based recommendation 6.E29	
Expert consensus	Level of consensus +++
Pregnant women with singleton pregnancies who have had tocolysis should not be given progesterone for maintenance tocolysis to prevent preterm birth.	

A meta-analysis published in 2017 which selectively included high-quality studies on this issue showed that the use of progesterone as maintenance tocolysis did not significantly reduce the rate of preterm births before 37 weeks of gestation (OR 1.23, 95% CI: 0.91–1.67) [24].

6.5 Administration of antibiotics for preterm contractions

Consensus-based recommendation 6.E30	
Expert consensus	Level of consensus ++
Pregnant women experiencing preterm contractions with no rupture of membranes and no signs of locoregional clinical infection must not be treated with antibiotics if the only aim is to prolong the pregnancy or reduce neonatal morbidity.	

There are now many prospective randomized studies which have investigated the effect of administering an antibiotic on the preterm birth rate and perinatal morbidity in women with preterm labor and an intact amniotic sac. However, a meta-analysis published in 2013 showed that antibiotic intervention does not improve any of the above-mentioned parameters [25].

More recent studies have re-examined the value of amniocentesis-guided antibiotic therapy in this context. Until valid results have been published, antibiotics should not be used as, in addition to possibly reducing the duration of the pregnancy, other serious side effects such as selecting treatment-resistant bacteria, inducing vaginal dysbiosis, gastrointestinal symptoms, etc. also need to be considered [26, 27]. Of course, this does not apply to patients who present with clinical symptoms of infection.

6.6 Administration of antenatal steroids

6.6.1 Administration and dosage

Consensus-based recommendation 6.E31	
Expert consensus	Level of consensus +++
Women with immediately threatened preterm birth before week 34 + 0 of gestation must be administered antenatal steroids consisting of 2 × 12 mg betamethasone delivered intramuscularly at an interval of 24 h (alternatively dexamethasone, 4 × 6 mg intramuscularly every 12 h).	
Reference: [28]	

6.6.2 From which week of gestation?

Consensus-based recommendation 6.E32	
Expert consensus	Level of consensus +++
Antenatal steroids should be administered even in cases of threatened preterm birth before 24 + 0 weeks of gestation if neonatal intensive care with maximum medical therapy is planned.	

A recently published meta-analysis found eight non-randomized studies on this issue [29]. The effect of a single administration of corticosteroids in weeks 22 + 0 to 23 + 6 of gestation on neonatal mortality and morbidity is shown in ► **Tables 5 and 6**.

► **Table 5** Effects of antenatal steroids on the outcome of infants between 22 + 0 and 22 + 6 weeks of gestation (Data from: [29]).

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

► **Table 6** Effects of antenatal steroids on the outcome of infants between 23 + 0 and 23 + 6 weeks of gestation (Data from: [29]).

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

While neonatal mortality is significantly reduced by a single dose of corticosteroids, it clearly had no effect on neonatal morbidity. In view of the rapid progress currently being made in neonatal intensive medicine, prospective randomized studies on this issue are urgently required.

6.6.3 Repeat administration of antenatal steroids

Consensus-based recommendation 6.E33

Expert consensus	Level of consensus ++
Women treated more than 7 days previously with steroids for threatened preterm birth before week 29 + 0 of gestation, may receive a further single dose of steroids after re-evaluation if they have an increasing risk of immediately threatened preterm birth.	

Reference: [30]

6.6.4 Time when antenatal steroids should be administered

Consensus-based statement 6.S29

Expert consensus	Level of consensus +++
The time and indication to administer antenatal steroids must be carefully considered as neonatal morbidity and mortality is only reduced for a period of between 24 h and 7 days after the first administration. There are some indications that the administration of antenatal steroids is already effective before 24 h.	

References: [31–33]

Consensus-based recommendation 6.E34

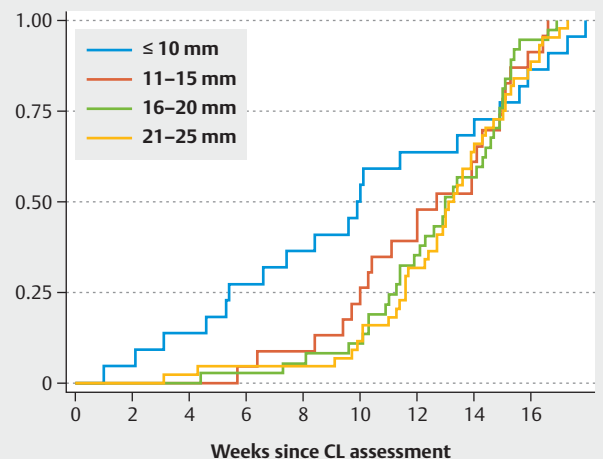
Expert consensus	Level of consensus +++
Patients with preterm contractions and a cervical length of > 30 mm or 15–30 mm measured by transvaginal ultrasound and who have additionally tested negative for fibronectin, pHIGFBP-1 or PAMG-1 should not be administered antenatal steroids only because of contractions as there is only a small risk (< 5%) of preterm birth occurring in the next 7 days.	

References: [34, 35]

Consensus-based recommendation 6.E35

Expert consensus	Level of consensus +++
If <i>asymptomatic</i> patients with a cervical length of 5–15 mm who have tested negative for fibronectin, pHIGFBP-1 or PAMG-1 have no additional risk factors for preterm birth, they should not be administered antenatal steroids because of the very low probability (< 1%) that they will give birth within 7 days. Nevertheless, the patient should continue to be monitored closely with regards to her risk of preterm birth.	

Probability of delivery vs. time interval from CL assessment



► **Fig. 1** Probability that asymptomatic patients with a measured cervical length of less than 25 mm between week 23 and week 28 of gestation will give birth [36]. [rerif]

The preterm birth risk of *asymptomatic* patients with a short cervical length appears to be even lower. In a retrospective study which included 126 asymptomatic patients with a cervical length of ≤ 25 mm between week 23 and 28 of gestation, none of the patients gave birth within 7 days and only one gave birth within 14 days. The length of her cervix was less than 10 mm [36]. The respective Kaplan-Meier curves are shown in ► **Fig. 1**.

These data are supported by a further retrospective study which included 367 largely asymptomatic women (lower abdominal pressure or pain and vaginal spotting were not considered to be exclusion criteria) with a cervical length of less than 25 mm between week 24 and 34 of gestation. Only two of these patients gave birth within 7 days [37].

A retrospective analysis also investigated the benefit of fibronectin tests in asymptomatic patients with a cervical length of less than 10 mm between week 22 and 32 of gestation and compared them with patients with a cervical length of between 11 and 25 mm. The negative predictive value for a birth within 7 or 14 days was 100% for both groups and was still almost 90% for a preterm birth before week 34 of gestation [38]. Another retrospective study came to almost identical results [39] (► Table 7).

► **Table 7** Fetal fibronectin test for the prediction of preterm birth in asymptomatic patients between 22 and 32 weeks of gestation (data from: [38]).

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
CL < 10 mm (n = 40)				
Birth within < 7 days	100	64.9	18.6	100
Birth within < 14 days	100	66.7	25	100
Birth before 34 weeks of gestation	80	73.9	57.1	89.5
Birth before 37 weeks of gestation	58.8	73.9	62.5	70.8
CL 11–25 mm (n = 77)				
Birth within < 7 days	100	78	5.8	100
Birth within < 14 days	100	73.2	11.8	100
Birth before 34 weeks of gestation	58.3	84.7	50	88.6
Birth before 37 weeks of gestation	35.7	84.7	58.8	68.4

CL: cervical length; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value

Consensus-based recommendation 6.E36

Expert consensus

An attempt to rapidly accelerate maturation by administering the second dose of betamethasone after 12 h instead of after 24 h must not be carried out as it significantly increases the risk of necrotizing enterocolitis.

Reference: [40]

Level of consensus +++

6.6.5 Administration of antenatal steroids for late preterm birth

Consensus-based recommendation 6.E37

Expert consensus

Level of consensus +++

Antenatal steroids should currently not be administered to patients with threatened preterm birth between 34 + 0 and 36 + 5 weeks of gestation as there are no studies to date on psychomotor development in later life.

The ALPS trial showed a significant reduction of respiratory disorders in children born late preterm (between week 34 + 0 and 36 + 5 of gestation) who received 2 × 12 mg betamethasone antenatally administered intramuscularly to their mothers [41]. The ASTECS trial in which mothers with elective caesarean section at term were administered 2 × 12 mg betamethasone antenatally observed a significant reduction in RDS (respiratory distress syndrome) in the delivered infants [42]. However, it was found that when school assessments were performed 10 years later, teachers classified significantly more children from the treatment group in the lower quartile of academic ability and fewer children in the top quartile of ability [43]. To date, no follow-up examinations of children have been carried out in the ALPS trial. No antenatal corticoids should therefore be administered to this group of patients at present.

6.7 Emergency cerclage

Consensus-based recommendation 6.E38

Expert consensus

Level of consensus +++

Placement of an emergency cerclage may be considered in cases with singleton pregnancies and cervical opening of more than 1 cm before week 24 + 0 of gestation with the aim of significantly prolonging the pregnancy.

References: [44–46]

Consensus-based recommendation 6.E39

Expert consensus

Level of consensus +++

Women who underwent emergency cerclage should receive indomethacin and antibiotics perioperatively.

Reference: [47]

6.8 Neuroprotection

Consensus-based statement 6.S30

Expert consensus

Level of consensus +++

Typical brain damage suffered by immature preterm infants is peri-/intraventricular hemorrhage (PIVH) and periventricular leukomalacia (PVL)/diffuse white matter injury.

Reference: [48]

6.8.1 Magnesium

Consensus-based recommendation 6.E40	
Expert consensus	Level of consensus +++
Intravenous administration of magnesium for fetal neuroprotection may be considered in patients with imminent preterm birth before 32 weeks of gestation.	
References: [49, 50]	

Treatment should be initiated with a bolus of 4–6 grams within 30 min, followed by a maintenance dose of 1–2 grams for 12 h. The aim is to double the magnesium levels in maternal serum. If the birth does not occur within 12 h, magnesium administration may be recommenced again at a later point in time if preterm birth is still imminent.

6.8.2 Delayed umbilical cord clamping

Consensus-based recommendation 6.E41	
Expert consensus	Level of consensus +++
Umbilical cord clamping should be delayed for preterm born infants. Umbilical cord milking must not be carried out if infants are born before 28 weeks of gestation.	
References: [51, 52]	

6.9 Delivery

6.9.1 Delivery based on fetal presentation

Consensus-based recommendation 6.E42	
Expert consensus	Level of consensus +++
The evidence from prospective randomized studies about the appropriate mode of delivery for preterm birth is inadequate. Caesarean section may be considered for pregnant women who are < 30 + 0 weeks of gestation in cases of cephalic presentation after weighing up the individual risks and benefits.	

Consensus-based statement 6.S31	
Expert consensus	Level of consensus +++
There are currently no indications that caesarean section considered solely because of gestational age will reduce neonatal mortality/morbidity in women with singleton pregnancies in cephalic presentation and threatened preterm birth from week 30 + 0 of gestation.	
References: [53–55]	

Consensus-based recommendation 6.E43	
Expert consensus	Level of consensus +++
Depending on the ultrasound-based fetal weight estimation and other influencing factors, a caesarean section should be considered for pregnant women who are < 36 + 0 weeks of gestation with the fetus in breech presentation to reduce neonatal morbidity and mortality.	
Reference: [56]	

6.9.2 Longitudinal uterine incision for caesarean section

Consensus-based recommendation 6.E44	
Expert consensus	Level of consensus +++
Uterine longitudinal incision may be beneficial in individual cases, particularly in cases of extreme preterm birth, as it can be the most sparing option to deliver the child.	

Consensus-based recommendation 6.E45	
Expert consensus	Level of consensus +++
For women who are status post caesarean section by longitudinal uterine incision, primary caesarean section must be recommended in all subsequent births because of the increased risk of uterine rupture.	
References: [57, 58]	

6.9.3 Vaginal surgical delivery

Consensus-based recommendation 6.E46	
Expert consensus	Level of consensus +++
Delivery by vacuum extraction before week 34 + 0 of gestation should be avoided because of the increased risk of intraventricular hemorrhage.	
Reference: [59]	

6.9.4 Fetal blood analysis

Consensus-based recommendation 6.E47	
Expert consensus	Level of consensus +++
No fetal blood analysis should be carried out before week 34 + 0 of gestation due to the potential risk of injury.	

6.9.5 Antibiotic prophylaxis against group B streptococci

Consensus-based recommendation 6.E48	
Expert consensus	Level of consensus +++
Antibiotic prophylaxis must be administered during labor if the GBS status of a preterm birth is positive or unknown.	
Reference: [60]	

6.9.6 Cooperating with the neonatology department

Consensus-based recommendation 6.E49	
Expert consensus	Level of consensus +++
A pediatrician/neonatologist must be involved at an early stage of the treatment and counseling of cases with threatened preterm birth.	
References: [61–63]	

The treating pediatrician must be provided with all information about the pregnant woman which is important for providing primary care and treatment to the neonate. This may include medication, HbsAg status, blood group, CMV antibody status (up until week 32 of gestation), any findings of a prenatal diagnostic work-up, and the results of microbiological screening of the pregnant woman with threatened preterm birth for GBS (group B streptococci), MRSA (multi-resistant staphylococcus aureus), MRGN (multi-resistant gram-negative bacteria), as well as the results of any repeat screening if the pregnancy has been prolonged.

Consensus-based recommendation 6.E50

Expert consensus	Level of consensus ++
------------------	-----------------------

A doctor with neonatology experience must be present in cases of preterm birth (< 35 + 0 weeks of gestation) to provide immediate care to the neonate. A neonatology specialist must be on call in cases of threatened preterm birth before 32 + 0 weeks of gestation and/or an estimated/birth weight of < 1500 g.

Reference: [64]

6.9.7 End-of-life care

Consensus-based statement 6.S32

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

In the perinatal phase, specially trained staff must be called in to provide palliative care or end-of-life care for dead or dying neonates and their families. Providing end-of-life care is an intrinsic part of training in perinatology. According to the principles of the German Medical Association, the provision of dignified end-of-life care is a key medical task which cannot be delegated.

References: [65–67]

7 Special features of twin and multiple pregnancies

7.1 Epidemiology and etiology

Consensus-based statement 7.S33

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Women with multiple pregnancies have a significantly higher risk of preterm birth.

References: [68, 69]

7.2 Prevention

7.2.1 Progesterone

Consensus-based recommendation 7.E51

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Women must not be administered progesterone to prevent preterm birth only because they have a twin pregnancy.

References: [70, 71]

Consensus-based statement 7.S34

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

There is insufficient data to recommend that women with a twin pregnancy and a cervical length of ≤ 25 mm before week 24 + 0 of gestation measured by transvaginal ultrasound should be administered progesterone.

An individual patient data meta-analysis (IPDMA) by Romero et al. published in 2017 which included six studies and compared the administration of vaginal progesterone with placebo or no treatment in 303 asymptomatic twin pregnancies with a cervical length of ≤ 25 mm in the second trimester of pregnancy found a significant reduction in preterm births before week 33 of gestation (31.4% vs. 43.1%; RR 0.69 [95% CI: 0.51–0.93]) and better neonatal outcomes (e.g., lower rates of neonatal death [RR 0.53 [95% CI: 0.35–0.81]], respiratory distress syndrome [RR 0.70 [95% CI: 0.56–0.89]], birthweight < 1500 g [RR 0.53 [95% CI: 0.35–0.80]]) [72]. This meta-analysis weighted the study by El-Refaie, in which progesterone was administered in daily doses of 400 mg, with 70.4% [73]. This study has since been retracted by the journal as the study had no consent from an ethics committee and there are serious reservations about the validity and integrity of the data. Consequently, the statements of the meta-analysis by Romero et al. must be treated with caution.

7.2.2 Cerclage

Consensus-based recommendation 7.E52

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Primary cerclage should not be placed in women with twin pregnancy.

Consensus-based recommendation 7.E53

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Secondary cerclage may be considered for pregnant women with twin pregnancy and a cervical length of less than 15 mm before week 24 + 0 of gestation.

A meta-analysis published in 2021 which included 1211 women with twin pregnancy from 16 studies showed that placement of a cerclage in patients with twin pregnancy and a cervical length of less than 15 mm significantly reduced the preterm birth rate before 34 weeks of gestation (RR 0.57; 95% CI: 0.43–0.75) and prolonged the pregnancy by almost 4 weeks compared to the control group (95% CI: 2.19–5.59) [74].

7.2.3 Cervical pessary for short cervical length

Consensus-based recommendation 7.E54

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Placement of a cervical pessary in women with twin pregnancy and a cervical length of ≤ 25 mm before week 24 + 0 of gestation, measured by transvaginal ultrasound should be carried out on a case-by-case basis.

References: [75–80]

7.2.4 Cervical pessary for preterm labor with short cervical length

Consensus-based statement 7.S35	
Expert consensus	Level of consensus +++
A prospective randomized study has indicated that placement of a cervical pessary may reduce the rate of preterm births in women with twin pregnancy who have been treated for preterm labor and who have a short cervical length, as measured by transvaginal ultrasound (< 20 mm between week 24 + 0 and 29 + 6 of gestation; < 10 mm between week 30 + 0 and 33 + 6 of gestation).	
Reference: [81]	

7.2.5 Emergency cerclage

Consensus-based recommendation 7.E55	
Expert consensus	Level of consensus +++
Emergency cerclage should be placed in women with twin pregnancy and cervical opening of more than 1 cm before 24 + 0 weeks of gestation with the aim of significantly prolonging the pregnancy.	

A prospective randomized study showed that emergency cerclage in women with twin pregnancy and cervical opening reduced the rate of preterm births before 34 weeks of gestation (RR 0.71; 95% CI: 0.52–0.96) and the perinatal mortality rate (6/34 [17.6%] vs. 20/26 [77%]; RR 0.22, 95% CI: 0.1–0.5) and significantly prolonged the interval between the diagnosis of cervical opening and the birth (8.3 ± 5.8 vs. 2.9 ± 3.0 weeks) [82].

8 Premature Preterm Rupture of Membranes (PPROM)

8.1 Prevalence and etiology

Consensus-based statement 8.S36	
Expert consensus	Level of consensus +++
Around 3% of pregnant women have a premature preterm rupture of membranes (rupture of membranes before week 37 + 0 of gestation): 0.5% before 27 weeks of gestation, 1% between 27 and 34 weeks of gestation and 1% between 34 and 37 weeks of gestation.	
Reference: [83]	

8.2 Risk factors

Consensus-based statement 8.S37	
Expert consensus	Level of consensus +++
A previous history of premature preterm rupture of membranes (PPROM) is a significant risk factor for PPRM. Additional risk factors are the same as those for spontaneous preterm birth.	
References: [84–92]	

8.3 Diagnosis

Consensus-based recommendation 8.E56	
Expert consensus	Level of consensus +++
In most cases, PPRM is diagnosed by speculum examination. Biochemical tests must be used if there is any uncertainty.	
References: [93, 94]	

Consensus-based recommendation 8.E57	
Expert consensus	Level of consensus +++
Digital examinations must not be carried out in patients with PPRM.	
References: [95, 96]	

8.4 Latency period

Consensus-based statement 8.S38	
Expert consensus	Level of consensus +++
More than 50% of all patients with PPRM give birth after one week.	
References: [97, 98]	

8.5 Maternal and fetal risks

Consensus-based statement 8.S39	
Expert consensus	Level of consensus +++
Patients with PPRM are at risk of clinical infection. Additional risks include placental abruption and umbilical cord prolapse.	
References: [99–104]	

8.6 Triple I

Consensus-based statement 8.S40	
Expert consensus	Level of consensus ++
Internationally, the term Triple I has replaced the term chorioamnionitis to differentiate maternal fever from infection or inflammation or both (► Table 8).	

8.7 Maternal and fetal risks associated with Triple I

Consensus-based statement 8.S41	
Expert consensus	Level of consensus +++
Maternal risks associated with Triple I include sepsis, uterine dysfunction with the risk of failure to progress in labor, and postpartum uterine atony. Women who give birth by caesarean section are at increased risk of wound infection, endometritis, thrombophlebitis, and pelvic abscess formation.	
References: [106–111]	

► **Table 8** Classification of maternal fever in Triple I*.

	Definition
Maternal fever	An orally measured temperature of more than 39.0°C is classified as maternal fever. If the orally measured temperature is between 38.0 and 38.9°C, the measurement is repeated after 30 min. If the temperature is again above 38.0°C, this is classified as maternal fever.
Suspicion of Triple I	Maternal fever of unknown origin and one of the following characteristics: ■ fetal tachycardia > 160 beats/min for more than 10 min ■ maternal leukocytes are > 15 000 μl without using corticosteroids ■ purulent cervical discharge
Confirmed Triple I	Suspicion of Triple I and objective findings of an infection such as positive amniotic fluid** Gram stain, low glucose levels (< 14 mg/dL), elevated leukocyte levels (> 30 cells/mm ³), positive bacterial culture or histopathological findings*** of inflammation or infection or both of the placenta, the fetal membranes or the umbilical cord (funisitis)

* Triple I: inflammation or infection or both; ** amniotic fluid obtained by amniocentesis; *** postpartum histopathology of the placenta [105].

Consensus-based statement 8.S42

Expert consensus	Level of consensus +++
The fetus may develop inflammatory response syndrome if Triple I is present. Postnatally, affected infants have a high risk of sepsis.	
References: [112, 113]	

8.8 Clinical management of PPROM before 22 weeks of gestation

Consensus-based recommendation 8.E58

Expert consensus	Level of consensus +++
If PPROM occurs before the fetus reaches viability, the risks of maternal sepsis, fetal pulmonary hypoplasia and fetal skeletal anomalies must be discussed with the expectant parents.	
References: [114–116]	

Consensus-based recommendation 8.E59

Expert consensus	Level of consensus +++
Treatment with antibiotics may be considered for patients with PPROM before the fetus reaches viability.	

As almost all studies on antibiotic therapy in cases with rupture of membranes only recruited patients after week 24 + 0 of gestation, there are no reliable data on the administration of antibiotics be-

fore the fetus reaches viability. But the risk that the patient could develop sepsis from ascending infection is sufficient for antibiotics to be advisable [117]. The same regimen may be used as reported for cases with PPROM occurring between (22 + 0) 24 + 0 and 33 + 6 weeks of gestation.

Consensus-based recommendation 8.E60

Expert consensus	Level of consensus +++
Antenatal steroids, tocolysis, or neuroprotection with magnesium must not be administered in cases with PPROM before the fetus has reached viability.	

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

Consensus-based recommendation 8.E61

Expert consensus	Level of consensus +++
If PPROM occurs between 22 + 0 and 23 + 6 weeks of gestation, all further actions must be discussed and agreed upon with the parents in accordance with the guideline "Preterm infants at the limits of viability 024-019".	

8.9.1 Expectant management

Consensus-based recommendation 8.E62

Expert consensus	Level of consensus +++
If the mother or infant are not in immediate danger, expectant management must be initially considered for PPROM between 22 + 0 and 23 + 6 weeks of gestation if maximum therapy is requested and for PPROM between 24 + 0 and 33 + 6 weeks of gestation.	

If PPROM occurs between 24 + 0 and 33 + 6 weeks of gestation or between 22 + 0 and 23 + 6 weeks of gestation and maximum therapy is requested, the risk of ascending infection must be weighed against the neonatal risks which may result from a preterm birth [118]. Ascending infection with chorioamnionitis, preterm placental abruption, pathological CTG (cardiotocography) trace, a high risk of or the presence of umbilical cord prolapse are all indications for immediate delivery of the infant. Otherwise, the standard international approach is currently expectant management [119].

8.9.2 Administration of antenatal steroids

Consensus-based recommendation 8.E63

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

8.9.3 Administration of antibiotics

Consensus-based recommendation 8.E64	
Expert consensus	Level of consensus +++
Patients with PPROM between 22 + 0 and 33 + 6 weeks of gestation must be treated with antibiotics.*	
* The approach followed before week 22 + 0 of gestation and between week 34 + 0 and 36 + 6 of gestation is described in 8.E59 and 8.E70. Reference: [120]	

Consensus-based recommendation 8.E65	
Expert consensus	Level of consensus +++
The currently available data do not permit any recommendations to be made with regards to a specific therapy regimen. One option consists of intravenous ampicillin administration for 2 days followed by 5 days of oral amoxicillin as well as oral administration of azithromycin* at the start. Amoxicillin must not be combined with clavulanic acid.	
* There are no clear recommendations for the dosages and duration of azithromycin administration. One commonly used dosage consists of administration of a single dose of 1 g on the first day. However, the recommended therapy regimen for azithromycin in the specialist information is a total dose of 1.5 g administered over a 3-day period (3 × 500 mg) or a 5-day regimen to be sufficiently effective. Unfortunately, there are currently no prospective randomized studies on the dosage and duration of azithromycin administration. A retrospective analysis of 4 different antibiotic regimens (single dose of 1 g azithromycin, azithromycin over a period of 5 days, azithromycin over a period of 7 days and erythromycin for 7 days) in addition to standard intravenous administration of ampicillin for 2 days, followed by oral amoxicillin for 5 days showed no differences with regard to latency periods and the chorioamnionitis rate. However, preterm neonates in the 5 days azithromycin group had higher rates of RDS (44%) compared to the group which received a single dose of azithromycin (29%) and the erythromycin group (29%) [121]. References: [97, 119, 120]	

8.9.4 Tocolysis

Consensus-based statement 8.S43	
Expert consensus	Level of consensus +++
Tocolysis is not associated with a significant improvement in perinatal morbidity and mortality in cases with PPROM.	
Reference: [122]	

Tocolysis may be considered in cases with preterm labor until fetal lung maturation is completed (the decision must be taken on a case-by-case basis).

8.9.5 Neuroprotection

See 6.8.1.

8.9.6 Maternal and fetal monitoring

Consensus-based recommendation 8.E66	
Expert consensus	Level of consensus +++
Patients with PPROM must be monitored for Triple I. Clinical signs include maternal fever plus one of the following findings: fetal tachycardia (> 160 beats/min) or maternal leukocytes > 15000/μl or purulent cervical discharge.	

Pregnant women with preterm premature rupture of membranes should be routinely examined for signs of infection. Signs of infection include the above-mentioned clinical parameters as well as symptoms such as painful uterus, uterine contractions, maternal blood pressure, and heart rate [105]. In addition, blood count and CRP (C-reactive protein) must be checked daily at least once. It should be noted that the benefit of daily laboratory tests is controversial [123]. Kunze et al. reported an AUC (area under the curve) of just 0.66 for a combination of maternal fever, CRP and leukocytes to predict FIRS (fetal inflammatory response syndrome) [124]. Musilova et al. reported that a CRP of 17.5 mg/L in maternal serum had a sensitivity of 47%, specificity of 96%, positive predictive value of 42% and negative predictive value of 96% for the prediction of intraamniotic infection or inflammation [125].

Daily CTG monitoring of patients with PPROM is standard clinical practice. But there is currently no fetal monitoring method which reliably indicates whether intrauterine inflammation or infection is present. Neither CTG trace nor combining CTG with other tests to create a biophysical profile (CTG plus fetal breathing and other movement, fetal tone and amniotic fluid volume) are suitable as predictors of intrauterine infection (CTG: sensitivity 39%; biophysical profile: 25%) [104].

Regular monitoring of amniotic fluid volume is similarly pointless. Although reduced amniotic fluid increases the risk of umbilical cord compression and demonstrably shortens the time to the start of labor, the value for predicting a negative outcome is low [126]. The use of Doppler sonography has no confirmed benefits for preterm rupture of membranes [127].

Consensus-based statement 8.S44	
Expert consensus	Level of consensus +++
Performing amniocentesis to diagnose Triple I is only useful in exceptional cases, e.g., in cases where the source of maternal infection is unclear.	
Reference: [128]	

Consensus-based statement 8.S45	
Expert consensus	Level of consensus +++
According to the current state of knowledge, using biochemical parameters measured in vaginal secretions to predict Triple I is not useful.	
References: [124, 129]	

8.9.7 Amniotic infusion

Consensus-based statement 8.S46

Expert consensus

Level of consensus +++

Based on the currently available data, it is not possible to say whether carrying out amniotic infusion in cases with PPROM is beneficial or not.

References: [130, 131]

8.9.8 Antibiotic prophylaxis against group B streptococci

See the recommendations on GBS prophylaxis.

8.9.9 Delivery

Consensus-based recommendation 8.E67

Expert consensus

Level of consensus +++

From 34 + 0 weeks of gestation, delivery or expectant management may be considered for patients with PPROM between 22 and 23 + 6 weeks of gestation if maximum therapy is requested or between 24 + 0 and 33 + 6 weeks of gestation. Indications for an immediate delivery irrespective of gestational age are (suspected or confirmed) Triple I, preterm placental abruption, pathological CTG trace, or high risk or presence of umbilical cord prolapse.

References: [118, 119]

Consensus-based recommendation 8.E68

Expert consensus

Level of consensus +++

Patients with (suspected or confirmed) Triple I must be treated with antibiotics and the infant must be delivered immediately.

8.10 Clinical management of PPROM between 34 + 0 and 36 + 6 weeks of gestation

Consensus-based recommendation 6.E69

Expert consensus

Level of consensus +++

Unless otherwise contraindicated, women with premature preterm rupture of membranes between 34 + 0 and 36 + 6 weeks of gestation should be offered the option of expectant management as an alternative to immediate delivery, with the aim of prolonging the pregnancy until week 37 + 0 of gestation.

Between 2004 and 2013, a total of 1839 women between 34 + 0 and 36 + 6 weeks of gestation and premature preterm rupture of membranes (PPROM) were recruited into the PPRoMT trial [132]. The trial compared immediate induction of labor with expectant management. 21% of infants from the group managed with an expectant approach were born after 37 weeks of gestation, whereas only 3% of infants from the control group were born after 37 weeks. The prevalence of neonatal sepsis was the same in both groups; however, RDS occurred significantly less often with expectant management. The birthweight of neonates born after expectant management was also significantly higher and the time

spent in the neonatal intensive care unit or in hospital was shorter. However, as expected, uterine bleeding before or during the birth and maternal fever during the birth was more common in the mothers of these infants. The caesarean section rate was significantly lower compared to the group which had induction of labor [132].

The results of the PPRoMT trial are supported by the PPRoMEXIL and PPRoMEXIL-2 trials [133, 134]. However, if colonization with group B streptococci was diagnosed, the prevalence of early onset sepsis in affected neonates increased significantly (15.2 vs. 1.8%; $p = 0.04$) [135]. According to a meta-analysis of 12 studies on this issue, no increased prevalence of neonatal sepsis was observed with expectant management. After immediate induction of labor, rates of RDS, neonatal mortality, the need for artificial respiration, endometritis, and caesarean section were significantly higher, while the incidence of chorioamnionitis decreased [118]. A patient-level meta-analysis came to similar results [136].

Consensus-based recommendation 8.E70

Expert consensus

Level of consensus +++

Clinical monitoring and antibiotic treatment of cases with PPROM between 34 + 0 and 36 + 6 weeks of gestation must be carried out in the same way as described for (22 + 0) 24 + 0–33 + 6 weeks of gestation. No antenatal steroids, tocolysis, or neuroprotection with magnesium must be administered.

9 Psychosomatic support and supportive therapies

Consensus-based recommendation 9.E71

Expert consensus

Level of consensus +++

Pregnant women who have been admitted to hospital for preterm labor and women who have had a preterm birth should be offered psychosomatic support and a choice of supportive therapies.

In addition to worries about the impact of a preterm birth on maternal and infant health, which may be difficult to gauge, therapeutic measures which can include immobilization, tocolysis, and the administration of cortisone are also experienced as stressful. If additional stresses are present (previous experience of loss, prior psychological illness, relationship problems, etc.), the incidence of anxiety and depression increases [137–139]. Hospitalization of the mother puts enormous organizational pressure on the family system, particularly in big families.

Several different psychometric tests are available to detect psychological and social stress factors, for example, HADS, the Babylothe-Plus screening questionnaire, etc. [140].

Affected couples should be offered acute psychological crisis intervention to start with followed by the offer of supportive talks and psychotherapy, if required. This approach also encourages parent-child bonding.

Support from self-help groups such as the federal association “*Das Frühgeborene Kind* (The preterm-born child)” [141] may help affected parents, and parents should be informed about their options.

Affected families should be actively encouraged to make use of locally and regionally available “Early Support” options which provide coordinated offers of help to parents and children with the aim of sustainably improving familial and social development opportunities for children and parents very early on [142].

The Babylotse program has been proven to be especially helpful, as it aims to systematize the transition of families from the healthcare system to the “Early Support” network and other social security systems. The key aim of the program is to guide families in such a way that they are able to find, select, and use the most suitable facilities out of the range of locally available options.

All of these measures should be considered as providing additional support and care to patients and their families by the attending midwife.

10 Counseling after previous spontaneous preterm birth

Consensus-based recommendation 10.E72

Expert consensus

Level of consensus +++

After a spontaneous preterm birth, the affected parents must be advised by the obstetric team caring for them about the risk of recurrence in any subsequent pregnancy and the primary prevention options.

Consensus-based recommendation 10.E73

Expert consensus

Level of consensus +++

A pregnant woman who has had a previous spontaneous preterm birth must be advised about the options of primary and secondary prevention.

The patient guideline “Preterm birth: what you need to know as expectant parents” may be very useful as a basis for counseling in this context [143].

Conflict of Interest

The statements of all of the authors about their conflicts of interest are available in the long version of the guideline.

Deutsche Version

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, September 2022) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and on the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 569–601

Leitliniendokumente

Die vollständige Langfassung, eine Kurzfassung 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

Siehe ► **Tab. 1** und **2**.

► **Tab. 1** Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor.

Autor	AWMF-Fachgesellschaft
Prof. Dr. Richard Berger	DGGG

Die folgenden Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter dafür benannt (► **Tab. 2**).

► **Tab. 2** Beteiligte Leitlinienautoren/-innen.

Autor/-in Mandatsträger/-in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/AWMF/Nicht-AWMF-Fach- gesellschaft/Organisation/Verein
Prof. Dr. Harald Abele	AGG Sektion Frühgeburt
Prof. Dr. Franz Bahlmann	DEGUM
Prof. Dr. Richard Berger	DGGG
Dr. Klaus Doubek	BVF
Prof. Dr. Ursula Felderhoff-Müser	GNPI
Prof. Dr. Herbert Fluhr	AGIM
PD Dr. Dr. Yves Garnier	AGG Sektion Frühgeburt

► **Tab. 2** Beteiligte Leitlinienautoren/-innen. (Fortsetzung)

Autor/-in Mandatsträger/-in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/AWMF/Nicht-AWMF-Fach- gesellschaft/Organisation/Verein
Prof. Dr. Susanne Grylka-Baeschin	DGHWI
Aurelia Hayward	DHV
Prof. Dr. Hanns Helmer	OEGGG
Prof. Dr. Egbert Herting	DGKJ
Prof. Dr. Markus Hoopmann	ARGUS
Prof. Dr. Irene Hösl	SGGG
Prof. Dr. Dr. h. c. Udo Hoyme	AGII
Prof. Dr. Ruben Kuon	DGGG
Dr. Wolf Lütje	DGPFG
Silke Mader	EFCNI
Prof. Dr. Holger Maul	DGPM
Prof. Dr. Werner Mendling	AGII
Barbara Mitschdörfer	Bundesverband „Das frühgeborene Kind“
PD Dr. Dirk Olbertz	GNPI
Andrea Ramsell	DHV
Prof. Dr. Werner Rath	DGPFG
Prof. Dr. Claudia Roll	DGPM
PD Dr. Dietmar Schlembach	AGG Sektion Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen und fetale Wachstumsrestriktion
Prof. Dr. Ekkehard Schleußner	DGPFG
Prof. Dr. Florian Schütz	AGIM
Prof. Dr. Vanadin Seifert-Klauss	DGGEF
Prof. Dr. Daniel Surbek	SGGG

Zusätzlich wirkten als Autoren an der Revision der Leitlinie Frau PD Dr. Mirjam Kunze, Prof. Dr. Jannis Kyvernitis und Prof. Dr. Johannes Stubert mit. Eine Beteiligung an der Abstimmung der Empfehlungen und Statements fand nicht statt.

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 Klinikanstellung, Kinderärztinnen/Kinderärzte mit Klinikanstellung, Hebammen in der Niederlassung und Hebammen mit Klinikanstellung. 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 September 2022 bestätigt und damit in ihrem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer vom 01.10.2022 bis 30.09.2025. 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 2.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische 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 nach systematischer Recherche, Selektion, Bewertung und Synthese der Evidenzgrundlage und eine daraus resultierende Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Statements und Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden (► Tab. 3).

► Tab. 3 Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig).

Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	soll/soll nicht
einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	sollte/sollte nicht
offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	kann/kann nicht

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 strukturierten Konsenskonferenz nach dem NIH-Typ (S2k/S3-Niveau) stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Der Ablauf war wie folgt: Vorstellung der Empfehlung, inhaltliche Nachfragen, Vorbringen von Änderungsvorschlägen, Abstimmung aller Änderungsvorschläge. Bei Nichterreichen eines Konsensus (> 75% der Stimmen) Diskussion und erneute Abstimmung. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer die Stärke des Konsensus ermittelt (► Tab. 4).

► Tab. 4 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 < 50% der Teilnehmer

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensusentscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systematische 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“).

Sondervotum OEGGG

Zu 6.9.1 Entbindungsmodus in Abhängigkeit von der Kindslage

Die Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) ist der Ansicht, dass es für die Empfehlung, aufgrund eines vermeintlich geringeren perinatalen Hirnblutungsrisikos als Entbindungsmodus eine Sectio caesarea zu präferieren, keine klinische und wissenschaftliche Grundlage gibt und der Entbindungsmodus im Bereich der frühen Frühgeburtlichkeit (SSW 22 + 0 bis 24 + 6) der individuellen maternalen und fetalen klinischen Situation angepasst werden muss. Die OEGGG empfiehlt im Bereich der frühen Frühgeburtlichkeit bei Einlingen in Schädellage ein individuelles Entbindungsmanagement, das die maternale und fetale klinische Situation berücksichtigt und auch eine vaginalgeburt als Geburtsmodus in den klinischen Entscheidungsprozess einschließt [1].

Sondervotum SGGG

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 [2].

Zu 6.6 Applikation antenataler Steroide

In Bezug auf dieses Kapitel wird auf den SGGG Expertenbrief Nr. 56 Glucocorticoidtherapie zur antenatalen Lungenreife bei drohender Frühgeburt: Indikationen und Dosierung verwiesen. *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 6.2 Tokolyse

In Bezug auf tokolytische Medikamente sind in der Schweiz Beta-mimetika zur Tokolyse zugelassen und als Tokolytikum 1. Wahl einsetzbar, siehe auch den SGGG Expertenbrief Nr. 41 Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit. *Begründung:* Die Empfehlungen und die Praxis in der Schweiz divergieren von denjenigen in Deutschland [4].

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.

Das Sondervotum der OEGGG wird auch durch die SGGG übernommen.

Empfehlung 8.E63: Glukokortikoide sollten in 22 SSW nicht gegeben werden. In speziellen Fällen können sie in 23 SSW gegeben werden, wenn eine Frühgeburt in den nächsten 7 Tagen droht und nach Besprechung mit der Patientin durch Geburtshelfer*innen und Neonatolog*innen.

IV Leitlinie

6 Tertiäre Prävention

6.1 Bettruhe

Konsensbasiertes Statement 6.S25

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [5]

6.2 Tokolyse

Konsensbasierte Empfehlung 6.E22

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Tokolyse soll mit dem Ziel durchgeführt werden, die Schwangerschaft um mindestens 48 h zu verlängern. Dies ermöglicht

- die Applikation antenataler Steroide,
- den In-utero-Transfer in ein Perinatalzentrum mit neonatologischer Intensivstation.

6.2.1 Indikationen

Konsensbasierte Empfehlung 6.E23

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.S26

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.S27

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [6, 7]

6.2.2 Medikamente

Konsensbasierte Empfehlung 6.E24	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Aufgrund der im Vergleich zu anderen Tokolytika signifikant höheren Rate maternalen Nebenwirkungen (Betasympathomimetika) und der nicht evidenzbasiert nachgewiesenen tokolytischen Effizienz (Magnesiumsulfat) sollten die kontinuierliche intravenöse Applikation von Betasympathomimetika und Magnesiumsulfat nicht mehr zur Tokolyse eingesetzt werden.	

Betasympathomimetika weisen unter allen Tokolytika neben dem größten Überwachungsaufwand auch die höchste Rate maternalen (bis zu 80% kardiovaskulärer) und fetaler Nebenwirkungen auf [7]. Hinzu kommt das Problem des Lungenödems bei ca. 1/350 Anwendungen [8]. Sie sollten daher nicht mehr zur Tokolyse eingesetzt werden [9]. Die in Deutschland häufig praktizierte Bolustokolyse mit Fenoterol weist signifikant weniger maternale Nebenwirkungen auf als die kontinuierliche intravenöse.

Zu Magnesiumsulfat als Tokolytikum ist die Datenlage kontrovers. In Metaanalysen [6, 7] 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 [10], 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. Nach einer Metaanalyse aus 2019 ist die antenatale Gabe von Magnesiumsulfat (alle Indikationen) im Vergleich zu Placebo/keine Therapie mit keiner erhöhten Rate an perinatalen Todesfällen assoziiert [11]. In internationalen Leitlinien wird Magnesiumsulfat nicht mehr zur Tokolyse empfohlen [12–14].

Konsensbasierte Empfehlung 6.E25	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Unter Berücksichtigung der Effizienz und des Nebenwirkungsprofils sollten Kalziumantagonisten (Nifedipin), Oxytocinrezeptorantagonisten (Atosiban) und COX-Inhibitoren (Indometacin) trotz teilweise fehlender Zulassung vorzugsweise als Tokolytika verwendet werden.	
Literatur: [6, 7]	

6.2.3 Kombination mehrerer Tokolytika

Konsensbasierte Empfehlung 6.E26	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Kombination von Tokolytika sollte nach derzeitiger Datenlage im Hinblick auf die im Vergleich zur Anwendung eines Tokolytikums signifikant erhöhten Rate an maternalen Nebenwirkungen bei nicht nachgewiesener Steigerung der Effizienz unterbleiben.	
Literatur: [8, 15]	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E27	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Kombination von Tokolytika mit oralem/vaginalem Progesteron zur adjunktiven Tokolyse sollte derzeit aufgrund der unzureichenden Studienlage nicht erfolgen.	
Literatur: [16]	

6.2.4 Tokolyse bei extremer Frühgeburt, Mehrlingen und intrauteriner Wachstumsrestriktion

Konsensbasiertes Statement 6.S28	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Für den Einsatz von Tokolytika zur Wehenhemmung bei Frühgeburt an der Grenze zur Lebensfähigkeit, Mehrlingen und intrauteriner Wachstumsrestriktion fehlt die Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien. Ihr Einsatz ist eine Einzelfallentscheidung, die im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung getroffen werden sollte.	
Literatur: [17, 18]	

6.2.5 Dauertokolyse

Konsensbasierte Empfehlung 6.E28	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Die Dauer- oder Erhaltungstokolyse (mehrheitlich definiert als Tokolyse > 48 h) sollte nach derzeitigem Kenntnisstand zur Senkung der Frühgeburtenrate sowie der neonatalen Morbidität und Mortalität nicht eingesetzt werden.	
Literatur: [19–23]	

Sie kann in Einzelfällen im Konsens mit der Schwangeren erwogen werden.

6.3 Progesteron als Erhaltungstokolyse

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

Eine 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) [24].

6.5 Antibiotikagabe bei vorzeitiger Wehentätigkeit

Konsensbasierte Empfehlung 6.E30

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

Es liegen mittlerweile zahlreiche prospektiv randomisierte Studien vor, die den Effekt einer Antibiotikagabe auf die Frühgeburtenrate und perinatale Morbidität bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase untersucht haben. Wie eine Metaanalyse aus 2013 allerdings zeigte, ließ sich durch diese Intervention keine Verbesserung in den genannten Parametern erreichen [25].

Neuere Untersuchungen überprüfen die Wertigkeit einer amniozentesegeführten Antibiotikatherapie in dieser Konstellation. Bis zur Publikation valider Ergebnisse sollten Antibiotika in diesem Zusammenhang nicht eingesetzt werden, da neben einer möglichen Verkürzung der Schwangerschaftsdauer auch weitere schwerwiegende Nebenwirkungen wie die Selektion therapieresistenter Keime, die Induktion einer vaginalen Dysbiose, gastrointestinale Beschwerden etc. in Betracht gezogen werden müssen [26, 27]. Davon ausgenommen sind natürlich Patientinnen, bei denen eine klinische Beschwerdesymptomatik vorliegt.

6.6 Applikation antenataler Steroide

6.6.1 Applikation und Dosierung

Konsensbasierte Empfehlung 6.E31

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit unmittelbar drohender Frühgeburt vor 34 + 0 SSW soll die Applikation antenataler Steroide mit 2 × 12 mg Betamethason i. m. im Abstand von 24 h erfolgen (alternativ Dexamethason, 4 × 6 mg i. m. alle 12 h).	
Literatur: [28]	

6.6.2 Ab welcher Schwangerschaftswoche?

Konsensbasierte Empfehlung 6.E32

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

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse konnte 8 nicht randomisierte Studien zu diesem Thema detektieren [29]. Der Einfluss einer einmaligen Gabe von Kortikosteroiden in 22 + 0 bis 23 + 6 SSW auf die neonatale Mortalität und Morbidität ist in ► **Tab. 5** und **6** dargestellt.

► **Tab. 5** Effekte antenataler Steroide auf das Outcome von Kinder zwischen 22 + 0 und 22 + 6 SSW (Daten aus: [29]).

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

► **Tab. 6** Effekte antenataler Steroide auf das Outcome von Kinder zwischen 23 + 0 und 23 + 6 SSW (Daten aus: [29]).

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

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

6.6.3 Wiederholte Gabe antenataler Steroide

Konsensbasierte Empfehlung 6.E33

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

Literatur: [30]

6.6.4 Timing der Applikation antenataler Steroide

Konsensbasiertes Statement 6.S29

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

Literatur: [31–33]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E34

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, die eine vaginalsonografisch gemessene Zervixlänge > 30 mm oder von 15–30 mm aufweisen und zusätzlich negativ für Fibronectin, 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.

Literatur: [34, 35]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E35

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Noch viel geringer scheint das Frühgeburtsrisiko für *asymptomatische* Patientinnen mit kurzer Zervixlänge zu sein. So entband in einer retrospektiven Untersuchung, die 126 asymptomatische Patientinnen mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm zwischen 23 und 28 SSW einschloss, keine Patientin innerhalb von 7 Tagen und lediglich eine innerhalb von 14 Tagen. Ihre Zervixlänge betrug weniger als 10 mm [36]. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in nachfolgender Abbildung dargestellt (► **Abb. 1**).

Diese Daten werden durch eine weitere retrospektive Studie gestützt, in die 367 weitestgehend asymptomatische Frauen – Druck oder Ziehen im Unterbauch, vaginales Spotting galten nicht als Ausschlusskriterien – mit einer Zervixlänge von weniger als 25 mm zwischen 24 und 34 SSW einfließen. Lediglich 2 dieser Patientinnen entbanden innerhalb von 7 Tagen [37].

In diesem Zusammenhang wurde in einer retrospektiven Analyse auch der Nutzen eines Fibronectintests bei asymptomatischen Patientinnen untersucht, deren Zervixlänge zwischen 22 und 32 SSW weniger als 10 mm betrug, im Vergleich zu denen mit einer Zervixlänge zwischen 11 und 25 mm. Der negative Vorhersagewert für eine Geburt innerhalb von 7 oder innerhalb von 14 Tagen betrug in beiden Gruppen 100% und lag für eine Frühgeburt vor 34 SSW immer noch bei fast 90% [38]. Eine weitere retrospektive Studie zeigt nahezu identische Ergebnisse [39] (► **Tab. 7**).

Konsensbasierte Empfehlung 6.E36

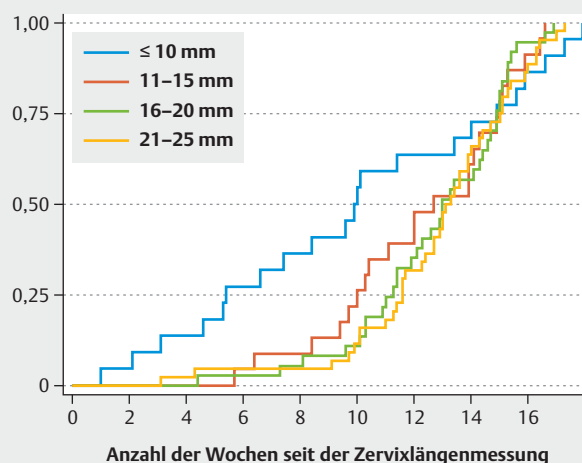
Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [40]

Wahrscheinlichkeit einer Entbindung vs. Zeitspanne seit der Messung der Zervixlänge



► **Abb. 1** Wahrscheinlichkeit einer Entbindung bei asymptomatischen Patientinnen mit einer gemessenen Zervixlänge von weniger als 25 mm zwischen 23 und 28 SSW [36]. [rerif]

► **Tab. 7** Fibronectintest zur Vorhersage einer Frühgeburt bei asymptomatischen Patientinnen zwischen 22 und 32 SSW (Daten aus: [38]).

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)
CL < 10 mm (n = 40)				
Geburt < 7 Tage	100	64,9	18,6	100
Geburt < 14 Tage	100	66,7	25	100
Geburt < 34 SSW	80	73,9	57,1	89,5
Geburt < 37 SSW	58,8	73,9	62,5	70,8
CL 11–25 mm (n = 77)				
Geburt < 7 Tage	100	78	5,8	100
Geburt < 14 Tage	100	73,2	11,8	100
Geburt < 34 SSW	58,3	84,7	50	88,6
Geburt < 37 SSW	35,7	84,7	58,8	68,4

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

6.6.5 Applikation antenataler Steroide bei später Frühgeburt

Konsensbasierte Empfehlung 6.E37

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Auf eine Applikation antenataler Steroide bei Patientinnen mit drohender Frühgeburt zwischen 34 + 0 und 36 + 5 SSW sollte derzeit verzichtet werden, da bisher keine Untersuchungen zur 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 [41]. Auch im ASTECS-Trial, in dem Müttern mit elektiver Sectio am Termin antenatal 2 × 12 mg Betamethason appliziert wurde, konnte eine signifikante Reduktion des RDS (Respiratory Distress Syndrome) bei den geborenen Kindern beobachtet werden [42]. 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 eingeordnet wurden [43]. 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 Notfall-Zerklage

Konsensbasierte Empfehlung 6.E38	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei mehr als 1 cm eröffnetem Muttermund vor 24 + 0 SSW in Einlingschwangerschaften kann die Anlage einer Notfall-Zerklage erwogen werden mit dem Ziel, eine signifikante Prolongation der Schwangerschaft zu erreichen.	
Literatur: [44 – 46]	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E39	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen mit Notfall-Zerklage sollten perioperativ Indometacin und Antibiotika erhalten.	
Literatur: [47]	

6.8 Neuroprotektion

Konsensbasiertes Statement 6.S30	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die typische Hirnschädigung des unreifen Neugeborenen ist die peri-/intraventrikuläre Hirnblutung (PIVH) und die periventrikuläre Leukomalazie (PVL)/diffuse Schädigung der weißen Hirnsubstanz.	
Literatur: [48]	

6.8.1 Magnesium

Konsensbasierte Empfehlung 6.E40	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Steht bei Patientinnen eine Frühgeburt < 32 SSW unmittelbar bevor, kann die intravenöse Applikation von Magnesium zur fetalen Neuroprotektion erwogen werden.	
Literatur: [49, 50]	

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.E41	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei frühgeborenen Kindern sollte spät abgenabelt werden. Bei Kindern < 28 SSW soll die Nabelschnur nicht ausgestrichen werden.	
Literatur: [51, 52]	

6.9 Entbindung

6.9.1 Entbindung in Abhängigkeit von der Kindslage

Konsensbasierte Empfehlung 6.E42	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Evidenz aus prospektiv randomisierten Studien zum Entbindungsmodus bei Frühgeburt ist unzureichend. Bei Schwangeren < 30 + 0 SSW kann im Falle einer Schädellage bei individueller Risiko-Nutzen-Abwägung eine Sectio caesarea erwogen werden.	

Konsensbasiertes Statement 6.S31	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Es gibt derzeit keine Hinweise dafür, dass bei Frauen mit Einlingschwangerschaft in Schädellage und drohender Frühgeburt ab 30 + 0 SSW die alleine aufgrund des Gestationsalters indizierte Sectio caesarea die neonatale Mortalität/Morbidität reduziert.	
Literatur: [53 – 55]	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E43	
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.	
Literatur: [56]	

6.9.2 Sectio caesarea per Uteruslängsschnitt

Konsensbasierte Empfehlung 6.E44	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Insbesondere im Falle einer extremen Frühgeburt kann ein Uteruslängsschnitt im Einzelfall vorteilhaft sein, um das Kind möglichst schonend zu entwickeln.	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E45	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Aufgrund des erhöhten Risikos für eine Uterusruptur soll bei Z. n. Sectio mit Uteruslängsschnitt bei allen folgenden Geburten eine primäre Re-Sectio empfohlen werden.	
Literatur: [57, 58]	

6.9.3 Vaginal operative Entbindung

Konsensbasierte Empfehlung 6.E46	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Aufgrund des erhöhten Risikos für eine intraventrikuläre Hirnblutung sollte unterhalb von 34 + 0 SSW eine Kindsentwicklung per Vakuumextraktion unterlassen werden.	
Literatur: [59]	

6.9.4 Fetalblut-Analyse

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

6.9.5 Antibiotikaphylaxe bei B-Streptokokken

Konsensbasierte Empfehlung 6.E48	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ist bei einer Frühgeburt der GBS-Status positiv oder unbekannt, soll eine subpartale Antibiotikaphylaxe durchgeführt werden.	
Literatur: [60]	

6.9.6 Zusammenarbeit mit Neonatologie

Konsensbasierte Empfehlung 6.E49	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ein Pädiater/Neonatologe soll frühzeitig in die Behandlung und Beratung bei drohender Frühgeburt einbezogen werden.	
Literatur: [61 – 63]	

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 HBs-Ag-Status, die Blutgruppe, der CMV-Antikörperstatus (bis 32 SSW), Befunde der Pränataldiagnostik sowie die Ergebnisse des mikrobiologischen Screenings Schwangerer mit drohender Frühgeburt auf GBS (Gruppe-B-Streptokokken), MRSA (multiresistenter Staphylococcus aureus), MRGN (multi-resistente gramnegative Bakterien) und von der Wiederholung des Screenings bei Prolongation der Schwangerschaft.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E50	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Im Falle einer Frühgeburt (< 35 + 0 SSW) soll ein neonatologisch erfahrener Arzt anwesend sein und das Neugeborene unmittelbar versorgen. Bei drohenden Frühgeburten < 32 + 0 SSW und/oder einem Schätz-/Geburtsgewicht < 1500 g soll ein Facharzt mit der Schwerpunktbezeichnung „Neonatalogie“ in Rufbereitschaft verfügbar sein.	
Literatur: [64]	

6.9.7 Sterbebegleitung

Konsensbasiertes Statement 6.S32	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Für Palliativversorgung und Sterbebegleitung in der Perinatalphase ist für verstorbene bzw. im Sterbeprozess befindliche Neugeborene und ihre Familie speziell geschultes Personal hinzu zu ziehen. Die Sterbebegleitung gehört zu den Ausbildungsinhalten in der Perinatalogie. Die würdevolle Sterbebegleitung ist nach den Grundsätzen der Bundesärztekammer eine zentrale, nicht zu delegierende ärztliche Aufgabe.	
Literatur: [65 – 67]	

7 Besonderheiten bei Gemini und höhergradigen Mehrlingen

7.1 Epidemiologie und Ätiologie

Konsensbasiertes Statement 7.S33	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Mehrlingsschwangere haben ein signifikant erhöhtes Frühgeburtsrisiko.	
Literatur: [68, 69]	

7.2 Prävention

7.2.1 Progesteron

Konsensbasierte Empfehlung 7.E51	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Nur aufgrund des Vorliegens einer Zwillingschwangerschaft sollen Frauen kein Progesteron zur Prävention einer Frühgeburt erhalten.	
Literatur: [70, 71]	

Konsensbasiertes Statement 7.S34	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit Zwillingschwangerschaft, deren vaginalsonografisch gemessene Zervixlänge vor 24 + 0 SSW ≤ 25 mm beträgt, liegt keine ausreichende Datenlage vor, um eine Empfehlung zur Progesteron-Applikation aussprechen zu können.	

Eine Metaanalyse individueller Patientendaten (Individual Patient Data Meta-Analysis, IPDMA) von Romero et al. aus dem Jahr 2017 mit 6 Studien, welche die Gabe von vaginalem Progesteron gegen Placebo oder keine Behandlung bei n = 303 asymptomatischen Zwillingschwangerschaften mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm im

2. Trimenon 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]), eines Geburtsgewichtes < 1500 g (RR 0,53 [95%-KI 0,35–0,80]) [72]. In dieser Metaanalyse ist die Studie von El-Refaie, die Progesteron in einer täglichen Dosis von 400 mg einsetzte, mit 70,4% gewichtet [73]. Diese Studie wurde inzwischen vom Journal zurückgezogen, da es für die Arbeit keine Zustimmung einer Ethikkommission gab und erhebliche Bedenken hinsichtlich der Validität und Integrität der Daten bestehen. Somit sind die Aussagen der o.g. Metaanalyse vom Romero et al. mit hoher Unsicherheit zu bewerten.

7.2.2 Zerklage

Konsensbasierte Empfehlung 7.E52	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Zwillingschwangeren sollte keine primäre Zerklage angelegt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 7.E53	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Zwillingschwangeren, deren Zervixlänge vor 24 + 0 SSW weniger als 15 mm beträgt, kann die Anlage einer sekundären Zerklage erwogen werden.	

In einer Metaanalyse aus 2021, die 1211 Frauen aus 16 Studien mit Zwillingschwangerschaft untersuchte, konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit Zwillingschwangerschaft, deren Zervixlänge weniger als 15 mm betrug, durch die Anlage einer Zerklage die Frühgeburtenrate < 34 SSW signifikant reduziert (RR 0,57; 95%-KI 0,43–0,75) und die Schwangerschaftsdauer gegenüber der Kontrollgruppe um fast 4 Wochen verlängert wurde (95%-KI 2,19–5,59) [74].

7.2.3 Zervixpessar bei verkürzter Zervixlänge

Konsensbasierte Empfehlung 7.E54	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit Zwillingschwangerschaft, deren vaginalsonografisch gemessene Zervixlänge vor 24 + 0 SSW ≤ 25 mm beträgt, sollte die Anlage eines Zervixpessars im Einzelfall erfolgen.	
Literatur: [75–80]	

7.2.4 Zervixpessar nach vorzeitiger Wehentätigkeit und verkürzter Zervixlänge

Konsensbasiertes Statement 7.S35	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Es gibt Hinweise aus einer prospektiv randomisierten Studie, dass bei Zwillingschwangeren 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.	
Literatur: [81]	

7.2.5 Notfall-Zerklage

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

In einer prospektiv randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine Notfall-Zerklage bei Frauen mit Zwillingschwangerschaft und geöffnetem Muttermund die Frühgeburtenrate < 34 SSW (RR 0,71; 95%-KI 0,52–0,96) sowie die perinatale Mortalität (6/34 [17,6%] vs. 20/26 [77%]; RR 0,22, 95%-KI 0,1–0,5) gesenkt und das Zeitintervall von der Diagnose der Muttermund-eröffnung bis zur Geburt (8,3 ± 5,8 vs. 2,9 ± 3,0 Wochen) signifikant verlängert wird [82].

8 Früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM)

8.1 Prävalenz und Ätiologie

Konsensbasiertes Statement 8.S36	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ein früher vorzeitiger Blasensprung (Blasensprung vor 37 + 0 SSW) betrifft ca. 3% aller Schwangeren: 0,5% vor 27 SSW, 1% zwischen 27 und 34 SSW sowie 1% zwischen 34 und 37 SSW.	
Literatur: [83]	

8.2 Risikofaktoren

Konsensbasiertes Statement 8.S37	
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.	
Literatur: [84–92]	

8.3 Diagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 8.E56	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Diagnose eines PPROM lässt sich in den meisten Fällen durch eine Speculumuntersuchung stellen. Bei Unsicherheiten sollen biochemische Testverfahren eingesetzt werden.	
Literatur: [93, 94]	

Konsensbasierte Empfehlung 8.E57	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit PPROM soll auf eine digitale Untersuchung verzichtet werden.	
Literatur: [95, 96]	

8.4 Latenzzeit

Konsensbasiertes Statement 8.S38	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Über 50 % aller Patientinnen mit PPROM werden nach einer Woche entbunden.	
Literatur: [97, 98]	

8.5 Maternale und fetale Risiken

Konsensbasiertes Statement 8.S39	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit PPROM besteht die Gefahr der klinischen Infektion. Weitere Risiken sind die Plazentalösung und der Nabelschnurvorfall.	
Literatur: [99 – 104]	

8.6 Triple I

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

8.7 Maternale und fetale Risiken bei Triple I

Konsensbasiertes Statement 8.S41	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die maternalen Risiken bei einem Triple I umfassen neben einer Sepsis uterine Dysfunktion mit der Gefahr des Geburtsstillstandes und der postpartalen Atonie. Im Falle einer Sectio caesarea drohen Wundinfektionen, Endomyometritis, Thrombophlebitis und pelvine Abszessbildung.	
Literatur: [106 – 111]	

► Tab. 8 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: ▪ 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 [105].

Konsensbasiertes Statement 8.S42	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Fetus kann im Rahmen eines Triple I ein Inflammatory-Response-Syndrom entwickeln. Postnatal sind die betroffenen Kinder dem hohen Risiko einer Sepsis ausgesetzt.	
Literatur: [112, 113]	

8.8 Klinisches Management bei PPROM < 22 SSW

Konsensbasierte Empfehlung 8.E58	
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.	
Literatur: [114 – 116]	

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

Da nahezu alle Studien zur antibiotischen Therapie bei Blasenprung 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 aufsteigenden Infektion in eine Sepsis zu geraten, lässt eine Antibiose ratsam erscheinen [117]. Eingesetzt werden kann das gleiche Regime, das zum Vorgehen bei PPROM zwischen (22 + 0) 24 + 0–33 + 6 SSW beschrieben wird.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E60

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

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

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

Konsensbasierte Empfehlung 8.E61

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

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

8.9.1 Exspektatives Vorgehen

Konsensbasierte Empfehlung 8.E62

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

Falls keine unmittelbare Gefahr für Mutter und Kind besteht, soll bei einem PPROM zwischen 22 + 0 und 23 + 6 SSW, falls eine Maximaltherapie gewünscht wird, oder zwischen 24 + 0 und 33 + 6 SSW zunächst ein exspektatives Vorgehen erwogen werden.

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 [118]. Eine aufsteigende Infektion mit Chorioamnionitis, vorzeitige Plazentalösung, pathologisches CTG (Kardiotokogramm) oder ein hohes Risiko oder das Vorhandensein eines Nabelschnurvorfalles sind Indikationen für eine sofortige Entbindung. Ansonsten ist ein exspektatives Vorgehen derzeit internationaler Standard [119].

8.9.2 Applikation antenataler Steroide

Konsensbasierte Empfehlung 8.E63

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

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

8.9.3 Antibiotikagabe

Konsensbasierte Empfehlung 8.E64

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

Bei Patientinnen mit PPROM zwischen 22 + 0 und 33 + 6 SSW soll eine Antibiotikatherapie erfolgen.*

* Das Vorgehen unter 22 + 0 SSW sowie zwischen 34 + 0 und 36 + 6 SSW ist in 8.E59 bzw. in 8.E70 beschrieben.

Literatur: [120]

Konsensbasierte Empfehlung 8.E65

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 orale Gabe von Azithromycin* zu Beginn. Die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure soll vermieden werden.

* Es gibt keine klare Empfehlung zur Azithromyindosierung und -dauer. Eine häufig verwendete Dosierung ist die Einzelgabe von 1 g am ersten Tag. In der Fachinformation für Azithromycin ist jedoch die empfohlene Gesamtdosis mit 1,5 g in einem 3-Tage-Therapieschema (3 × 500 mg) oder 5-Tage-Therapieschema angegeben, um genügend Effektivität zu erzielen. Leider liegen bisher keine prospektiv randomisierten Untersuchungen zur Azithromyindosierung- bzw. -dauer vor. Eine retrospektive Analyse von 4 verschiedenen Antibiotikaregimen (Azithromycin 1 g Einzeldosis, Azithromycin über 5 d, Azithromycin über 7 d und Erythromycin über 7 d) zusätzlich zum üblichen Ampicillin 2 d i. v., gefolgt von 5 d Amoxicillin oral zeigte keinen Unterschied bezüglich Latenzzeit und Rate an Chorioamnionitis. Jedoch hatten die Frühgeborenen in der 5-Tage-Azithromyingrouppe eine höhere Rate an RDS (44 %) vs. Azithromycin-Einzeldosis (29 %) vs. Erythromyingrouppe (29 %) [121].

Literatur: [97, 119, 120]

8.9.4 Tokolyse

Konsensbasiertes Statement 8.S43

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

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

Literatur: [122]

Sie kann bei vorzeitigen Wehen bis zum Abschluss der fetalen Lungenreife erwogen werden (Einzelfallentscheidung).

8.9.5 Neuroprotektion

siehe 6.8.1.

8.9.6 Maternale und fetale Überwachung

Konsensbasierte Empfehlung 8.E66	
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 maternale Leukozyten > 15000/μl oder purulenter Fluor aus dem Muttermund.	

Schwangere mit frühem vorzeitigem Blasensprung sollten routinemäßig auf Infektionszeichen hin untersucht werden. Hierzu gehören die oben genannten klinischen Parameter, aber auch Symptome wie schmerzhafter Uterus, uterine Kontraktionen, mütterlicher Blutdruck und Herzfrequenz [105]. Darüber hinaus sollen zumindest tägliche Kontrollen des Blutbildes und des CRPs (C-reaktives Protein) erfolgen. Allerdings ist der Nutzen täglicher Laborkontrollen umstritten [123]. Kunze et al. beschrieben für eine Kombination aus maternalem Fieber, CRP und Leukozyten zur Prädiktion eines FIRS (Fetal Inflammatory Response Syndrome) eine AUC (Area Under the Curve) von lediglich 0,66 [124]. 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% [125].

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 Fruchtwassermenge) sind geeignete Prädiktoren für eine intrauterine Infektion (CTG: Sensitivität 39%; biophysikalisches Profil: 25%) [104].

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 [126]. Die Doppler-Sonografie hat bei vorzeitigem Blasensprung keine nachgewiesenen Vorteile [127].

Konsensbasiertes Statement 8.S44	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Einsatz einer Amniozentese zur Diagnose eines Triple I ist nur in Ausnahmefällen sinnvoll, z. B. bei unklarem maternalem Infektionsherd.	
Literatur: [128]	

Konsensbasiertes Statement 8.S45	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Prädiktion eines Triple I mittels im Vaginalsekret gemessener biochemischer Parameter ist nach heutigem Kenntnisstand nicht sinnvoll.	
Literatur: [124, 129]	

8.9.7 Amnioninfusion

Konsensbasiertes Statement 8.S46	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Stellenwert einer Amnioninfusion bei PPROM kann nach aktueller Datenlage nicht ausreichend beurteilt werden.	
Literatur: [130, 131]	

8.9.8 Antibiotikaphylaxe bei B-Streptokokken

Siehe Empfehlungen zur GBS-Prophylaxe.

8.9.9 Entbindung

Konsensbasierte Empfehlung 8.E67	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit PPROM zwischen 22 und 23 + 6 SSW, falls eine Maximaltherapie gewünscht wird, oder zwischen 24 + 0 und 33 + 6 SSW kann ab 34 + 0 SSW eine Entbindung oder ein exspektatives Vorgehen erwogen werden. Indikationen für eine sofortige Entbindung unabhängig vom Schwangerschaftsalter sind ein Triple I (V. a. oder bestätigt), vorzeitige Plazentalösung, pathologisches CTG oder ein hohes Risiko für oder das Vorhandensein eines Nabelschnurvorfalles.	
Literatur: [118, 119]	

Konsensbasierte Empfehlung 8.E68	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Patientinnen mit einem Triple I (V. a. oder bestätigt) sollen eine Antibiotikatherapie erhalten und unmittelbar entbunden werden.	

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

Konsensbasierte Empfehlung 6.E69	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Im Falle eines frühen vorzeitigen Blasensprungs zwischen 34 + 0 und 36 + 6 SSW sollte, falls keine Kontraindikationen bestehen, alternativ zur zeitnahen Entbindung ein exspektatives Vorgehen angeboten werden mit dem Ziel, die Schwangerschaft bis 37 + 0 SSW zu prolongieren.	

Im Rahmen des PPROMT-Trial wurden in den Jahren 2004 bis 2013 1839 Frauen zwischen 34 + 0 und 36 + 6 SSW rekrutiert, die einen vorzeitigen Blasensprung hatten (PPROM) [132]. 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 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 Sektio- rate war im Vergleich zur Geburtseinleitung signifikant niedriger [132].

Die Ergebnisse des PPROMT-Trial werden durch den PPROMEXIL- und PPROMEXIL-2-Trial gestützt [133, 134]. 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%; $p = 0,04$) [135]. 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 [118]. Auch eine Patient-Level-Metaanalyse kommt zu ähnlichen Ergebnissen [136].

Konsensbasierte Empfehlung 8.E70

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.E71

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Neben der Sorge vor den z. T. schwer abschätzbaren gesundheitlichen Folgen einer Frühgeburt werden auch die therapeutischen Maßnahmen mit Immobilisierung, Wehenhemmung und Kortisongabe stressvoll erlebt. Bei Zusatzbelastungen (früheres Verlusterlebnis, psychische Vorerkrankungen, Partnerschaftsprobleme etc.) finden sich dann gehäuft Ängste und Depressionen [137–139]. Gerade auch bei großen Familien stellt die Hospitalisierung der Mutter das familiäre System unter großen organisatorischen Druck.

Zur Erfassung von psychischen, aber auch sozialen Belastungsfaktoren bieten sich verschiedene psychometrische Testverfahren an, z. B. HADS, Babyotse Plus Screeningbogen etc. [140].

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“ [141] 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 [142].

Als besonders hilfreich hat sich dabei das Programm Babyotse erwiesen, das eine Systematisierung der Überleitung von Familien aus dem Gesundheitssystem heraus in das Netz der Frühen Hilfen und andere soziale Sicherungssysteme verfolgt. Kern ist die Lotsenfunktion zum Finden und Nutzen der passenden Einrichtungen aus der Vielzahl der Angebote vor Ort.

Alle diesen Maßnahmen verstehen sich als zusätzliches Angebot zur fürsorglichen Begleitung der Patientin und ihrer Angehörigen durch die betreuende Hebamme.

10 Beratung nach vorangegangener spontaner Frühgeburt

Konsensbasierte Empfehlung 10.E72

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach einer spontanen Frühgeburt sollen die betroffenen Eltern vom betreuenden geburtshilflichen Team über das Wiederholungsrisiko in einer Folgeschwangerschaft und die Möglichkeiten der primären Prävention aufgeklärt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 10.E73

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Schwangere nach vorangegangener spontaner Frühgeburt soll über die Möglichkeiten der primären und sekundären Prävention beraten werden.

Als Beratungsgrundlage kann hier die Patientenleitlinie „Frühgeburt: Was Sie als werdende Eltern wissen sollten“ sehr hilfreich sein [143].

Interessenkonflikt

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

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. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 1212–1216
- [2] Swiss-Paediatrics. Accessed April 03, 2020 at: http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol23/n1/pdf/10-12_0.pdf
- [3] SGGG. Lungenreifungsinduktion bei drohender Frühgeburt. Accessed April 03, 2020 at: https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/56_Lungenreifungsinduktion_bei_drohender_Fruehgeburt.pdf
- [4] SGGG. SGGG Expertenbrief Tokolyse. Accessed April 07, 2020 at: https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/41_Tokolyse_2013.pdf
- [5] Lauder J, Sciscione A, Biggio J et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #50: The role of activity restriction in obstetric management: (Replaces Consult Number 33, August 2014). *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: B2–B10
- [6] Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR et al. Tocolytic therapy: A meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 585–594
- [7] Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e6226
- [8] 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
- [9] 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
- [10] Crowther CA, Brown J, Mckinlay CJD et al. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD001060
- [11] Shepherd E, Salam RA, Manhas D et al. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019; 16: e1002988
- [12] [Anonymous]. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e155–e164
- [13] 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
- [14] 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
- [15] Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T et al. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (7): CD006169
- [16] 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
- [17] 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
- [18] Morfaw F, Fundoh M, Bartoszko J et al. Using tocolysis in pregnant women with symptomatic placenta praevia does not significantly improve prenatal, perinatal, neonatal and maternal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2018; 7: 249
- [19] Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012: CD003927
- [20] 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
- [21] 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
- [22] Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD000940
- [23] Stelzl P, Kehl S, Rath W. Maintenance tocolysis: a reappraisal of clinical evidence. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300: 1189–1199
- [24] Wood S, Rabi Y, Tang S et al. Progesterone in women with arrested preterm labor, a report of a randomised clinical trial and updated meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 258
- [25] Flenady V, Hawley G, Stock OM et al. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD000246
- [26] Yoneda S, Shiozaki A, Yoneda N et al. Antibiotic Therapy Increases the Risk of Preterm Birth in Preterm Labor without Intra-Amniotic Microbes, but may Prolong the Gestation Period in Preterm Labor with Microbes, Evaluated by Rapid and High-Sensitive PCR System. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75: 440–450
- [27] Subtil D, Brabant G, Tilloy E et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 2171–2179
- [28] McGoldrick E, Stewart F, Parker R et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; (12): CD004454
- [29] Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids for neonates born before 25 Weeks-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0176090
- [30] Zephyrin LC, Hong KN, Wapner RJ et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Gestational age-specific risks vs. benefits of multicourse antenatal corticosteroids for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 330.e1–330.e7
- [31] Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515–525
- [32] 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
- [33] Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD004454
- [34] 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
- [35] Melchor JC, Khalil A, Wing D et al. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 442–451
- [36] Guleren M, Divon MY, Krantz D et al. The risk of spontaneous preterm birth in asymptomatic women with a short cervix (≤ 25 mm) at 23–28 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2: 100059
- [37] Richards DS, Wong LF, Esplin MS et al. Anticipatory Corticosteroid Administration to Asymptomatic Women with a Short Cervix. *Am J Perinatol* 2018; 35: 397–404
- [38] Zork N, Guleren M, Mardy A et al. The utility of fetal fibronectin in asymptomatic singleton and twin pregnancies with a cervical length ≤ 10 mm. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33: 2865–2871

- [39] Magro-Malosso E, Seravalli V, Cozzolino M et al. Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin in symptomatic and asymptomatic women with cervical length ≤ 20 mm. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 294–297
- [40] 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
- [41] GyamfiBannerman C, Thom EA, Blackwell SC et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016; 374: 1311–1320
- [42] 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
- [43] 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
- [44] Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G et al. Physical Examination-Indicated Cerclage. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 125–135
- [45] Namouz S, Porat S, Okun N et al. Emergency cerclage: literature review. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68: 379–388
- [46] Chatzakis C, Efthymiou A, Sotiriadis A et al. Emergency cerclage in singleton pregnancies with painless cervical dilatation: A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 1444–1457
- [47] 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
- [48] Volpe J. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995
- [49] 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
- [50] 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
- [51] Katheria A, Reister F, Essers J et al. Association of Umbilical Cord Milking vs. Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *JAMA* 2019; 322: 1877–1886
- [52] Jasani B, Torgalkar R, Ye XY et al. Association of Umbilical Cord Management Strategies With Outcomes of Preterm Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021; 175: e210102
- [53] Jarde A, Feng YY, Viaje KA et al. Vaginal birth vs. caesarean section for extremely preterm vertex infants: a systematic review and meta-analyses. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 301: 447–458
- [54] Gaudineau A, Lorthé E, Quere M et al. Planned delivery route and outcomes of cephalic singletons born spontaneously at 24–31 weeks' gestation: The EPIPAGE-2 cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 1682–1690
- [55] Wolf HT, Weber T, Schmidt S et al. Mode of delivery and adverse short- and long-term outcomes in vertex-presenting very preterm born infants: a European population-based prospective cohort study. *J Perinat Med* 2021; 49: 923–931
- [56] 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
- [57] 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
- [58] 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
- [59] 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
- [60] S2k-Leitlinie Sepsis bei Neugeborenen – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B, Prophylaxe. Accessed December 03, 2018 at: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-020.html>
- [61] RKI. Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Accessed April 28, 2019 at: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Neo_Rili.pdf?__blob=publicationFile
- [62] RKI. Ergänzende Empfehlung (2011) zur „Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g“ (2007). Accessed April 28, 2019 at: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/02_12.pdf?__blob=publicationFile
- [63] RKI. Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisierungsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Accessed April 28, 2019 at: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/42_13.pdf?__blob=publicationFile
- [64] GBA. 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 SGB V in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V. Accessed April 28, 2019 at: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1487/QFR-RL_2017-10-19_iK-2018-01-01.pdf
- [65] Destatis. Todesursachen. Accessed April 28, 2019 at: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>
- [66] Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V. Leitsätze für Palliativversorgung und Trauerbegleitung in der Peri- und Neonatologie. Accessed April 28, 2019 at: <https://www.fruehgeborene.de/fuer-fachleute/palliativversorgung-und-trauerbegleitung>
- [67] Bundesärztekammer. Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. Deutsches Ärzteblatt: Ausgabe A, Praxis-Ausgabe: niedergelassene Ärzte. 2011; 108 (7). Accessed April 28, 2019 at: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Sterbebegleitung_17022011.pdf
- [68] IQTIG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. Accessed August 28, 2019 at: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEbH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf
- [69] AQUA – Institut. 16-1 Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. Accessed October 12, 2021 at: https://sqq.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GEbH_2014.pdf
- [70] Dodd JM, Grivell RM, O'Brien CM et al. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (10): CD012024
- [71] EPPPIC-Collaborative. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet* 2021; 397: 1183–1194
- [72] 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
- [73] 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

- [74] Li C, Shen J, Hua K. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 543–557. e1
- [75] 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
- [76] 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
- [77] Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 3.e1–3.e9
- [78] 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
- [79] Dang VQ, Nguyen LK, Pham TD et al. Pessary Compared With Vaginal Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Women With Twin Pregnancies and Cervical Length Less Than 38 mm: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2019; 133: 459–467
- [80] Norman JE, Norrie J, MacLennan G et al. Evaluation of the Arabin cervical pessary for prevention of preterm birth in women with a twin pregnancy and short cervix (STOPPIT-2): An open-label randomised trial and updated meta-analysis. *PLoS Med* 2021; 18: e1003506
- [81] 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
- [82] Roman A, Zork N, Haeri S et al. Physical examination-indicated cerclage in twin pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: 902.e1–902.e11
- [83] van der Heyden JL. Preterm prelabor rupture of membranes: different gestational ages, different problems, Thesis 2014
- [84] 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
- [85] IQTiG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020 Geburtshilfe. Accessed November 13, 2021 at: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/16n1gebh/QSKH_16n1-GBH_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf
- [86] Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1737–1742
- [87] Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 590–596
- [88] Murphy DJ. Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 773–789
- [89] Yi SW, Han YJ, Ohrr H. Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small-for-gestational-age birth in Korean women. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 337–342
- [90] Schummers L, Hutcheon JA, Hernandez-Diaz S et al. Association of Short Interpregnancy Interval With Pregnancy Outcomes According to Maternal Age. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 1661–1670
- [91] Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019; 322: 632–641
- [92] Wetzka S, Gallwas J, Hasbargen U et al. Einfluss von Konisation auf die Frühgeburtenrate und das perinatale Outcome: Eine retrospektive Analyse der Daten zur externen stationären Qualitätssicherung für die Erfassungsjahre 2009–2014. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 236–237
- [93] 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
- [94] 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
- [95] 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
- [96] 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
- [97] 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
- [98] 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
- [99] Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 539–545
- [100] Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 471–479
- [101] 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
- [102] 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
- [103] Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD et al.; Canadian Neonatal Network. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 372.e1–372.e6
- [104] 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
- [105] 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
- [106] 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
- [107] 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
- [108] 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
- [109] Gibbs RS, Blanco JD, St. Clair PJ et al. Mycoplasma hominis and intrauterine infection in late pregnancy. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 303–306
- [110] 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

- [111] Hauth JC, Gilstrap LC, Hankins GDV et al. Term maternal and neonatal complications of acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 59–62
- [112] Gomez R, Romero R, Ghezzi F et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194–202
- [113] 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
- [114] 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
- [115] 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
- [116] Blott M, Greenough A. Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1146–1150
- [117] Obstetric-Care-Consensus. Obstetric Care Consensus No. 6 Summary: Perivable Birth. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 926–928
- [118] Bond DM, Middleton P, Levett KM et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017: CD004735
- [119] ACOG-Practice-Bulletin. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 217. *Obstet Gynecol* 2020; 135: 739–743
- [120] Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD001058
- [121] Navathe R, Schoen CN, Heidari P et al. Azithromycin vs. erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 144.e1–144.e8
- [122] Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J et al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2): CD007062
- [123] Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 339–354
- [124] 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.e8
- [125] 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
- [126] 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
- [127] 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
- [128] 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
- [129] 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
- [130] Hofmeyr GJ, Eke AC, Lawrie TA. Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD000942
- [131] Hofmeyr GJ, Kiiza JA. Amnioinfusion for chorioamnionitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016: CD011622
- [132] 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
- [133] 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
- [134] van der Ham DP, van der Heyden JL, Opmeer BC et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPRMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 276.e1–276.e10
- [135] 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 PPRMEXIL trials. *BJOG* 2014; 121: 1263–1272; discussion 1273
- [136] 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
- [137] 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 Verlag; 2007: 271–303
- [138] Wehkamp KH. Psychosoziale Ätiologie und psychosomatische Betreuung bei vorzeitigen Wehen. *Arch Gynecol Obstet* 1987; 242: 712–713
- [139] 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: Roderer; 2001: 226–232
- [140] Fisch S, Klapp C, Bergmann R et al. Psychosoziales Frühwarnsystem Babytote Plus – Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit des Babytote Plus Screeningbogens. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015; 219 – P201_214
- [141] Bundesverband – Das frühgeborene Kind. Frühgeborene: Für Familien. Accessed April 28, 2019 at: <https://www.fruehgeborene.de/fuer-familien>
- [142] Nationales Zentrum – Frühe Hilfen. Frühe Hilfen. Accessed April 28, 2019 at: <https://www.fruehehilfen.de>
- [143] Frühgeburt: Was Sie als werdende Eltern wissen sollten. Accessed February 03, 2022 at: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-025p_S2k_Praevention-Therapie_Fruehgeburt_2022-08.pdf

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
Jägerstraße 58–60, D-10117 Berlin
info@dggg.de
<http://www.dggg.de/>

President of DGGG

Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
Martinistraße 52, D-20251 Hamburg

DGGG Guidelines Representatives

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

Prof. Dr. med. Tanja N. Fehm
Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Moorenstraße 5, D-40225 Düsseldorf

DGGG Guidelines Program Coordination

Dr. med. Paul Gaß
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik
Universitätsstraße 21–23, D-91054 Erlangen
leitlinien@dggg.de
<https://www.dggg.de/leitlinien>



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. Bettina Toth
Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität
Innsbruck
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck

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

Prof. Dr. med. Bettina Toth
Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität
Innsbruck
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck



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 of SGGG

Dr. med. Roger Rytz, eHnv hôpital d'Yverdon-les-Bains,
Entremonts 11, CH-1400 Yverdon-les-Bains

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. Brigitte Leeners
Universitätsspital Zürich
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich

Prof. Dr. med. Michael Mueller
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Theodor-Kocher-Haus
Friedbühlstrasse 19, CH-3010 Bern

Stand: März 2023

Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, September 2022) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and on the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes

Prävention und Therapie der Frühgeburt. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Level, AWMF-Registernummer 015/025, September 2022) – Teil 2 mit Empfehlungen zur tertiären Prävention der Frühgeburt und zum Management des frühen vorzeitigen Blasensprungs

Authors

Richard Berger¹, Harald Abele², Franz Bahlmann³, Klaus Doubek⁴, Ursula Felderhoff-Müser⁵, Herbert Fluhr⁶, Yves Garnier⁷, Susanne Grylka-Baesclin⁸, Aurelia Hayward⁹, Hanns Helmer¹⁰, Egbert Herting¹¹, Markus Hoopmann², Irene Hösli¹², Udo Hoyme¹³, Mirjam Kunze¹⁴, Ruben-H. Kuon¹⁵, Ioannis Kyvernitis¹⁶, Wolf Lütje¹⁷, Silke Mader¹⁸, Holger Maul¹⁶, Werner Mendling¹⁹, Barbara Mitschdörfer²⁰, Monika Nothacker²¹, Dirk Olbertz²², Andrea Ramsell⁹, Werner Rath²³, Claudia Roll²⁴, Dietmar Schlembach²⁵, Ekkehard Schleußner²⁶, Florian Schütz²⁷, Vanadin Seifert-Klauss²⁸, Johannes Stubert²⁹, Daniel Surbek³⁰

Affiliations

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

Key words

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

Schlüsselwörter

Leitlinie, Frühgeburt, vorzeitige Wehentätigkeit, Zervixinsuffizienz, früher vorzeitiger Blasensprung

received 15. 1. 2023

accepted after revision 22. 1. 2023

Bibliography

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 569–601

DOI 10.1055/a-2044-0345

ISSN 0016-5751

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

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

ABSTRACT

Aim The revision of this guideline was coordinated by the German Society for Gynecology and Obstetrics (DGGG), the Austrian Society for Gynecology and Obstetrics (OEGGG) and the Swiss Society for Gynecology and Obstetrics (SGGG). The aim of the guideline is to improve the prediction, prevention and management of preterm birth based on evidence from

the current literature, the experience of members of the guidelines commission, and the viewpoint of self-help organizations.

Methods The members of the contributing professional societies and organizations developed recommendations and statements based on international literature. The recommendations and statements were presented and adopted using a formal process (structured consensus conferences with neutral moderation, written Delphi vote).

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 Überarbeitete Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) 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 zahlreiche 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, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, September 2022) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and on the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 569–601

Guideline documents

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

Guideline authors

See ► **Tables 1 and 2.**

► **Table 1** Lead and/or coordinating guideline author.

Author	AWMF professional society
Prof. Dr. Richard Berger	DGGG

The following professional societies/working groups/organizations/associations stated that they wished to contribute to the guideline text and participate in the consensus conference and nominated representatives to attend the conference (► **Table 2**).

► **Table 2** Contributing guideline authors.

Author Mandate holder	DGGG working group (AG)/ AWMF/non-AWMF professional society/organization/association
Prof. Dr. Harald Abele	AGG Section Preterm Birth
Prof. Dr. Franz Bahlmann	DEGUM
Prof. Dr. Richard Berger	DGGG
Dr. Klaus Doubek	BVF
Prof. Dr. Ursula Felderhoff-Müser	GNPI
Prof. Dr. Herbert Fluhr	AGIM
PD Dr. Dr. Yves Garnier	AGG Section Preterm Birth
Prof. Dr. Susanne Grylka-Baeschlin	DGHWi
Aurelia Hayward	DHV
Prof. Dr. Hanns Helmer	OEGGG
Prof. Dr. Egbert Herting	DGKJ
Prof. Dr. Markus Hoopmann	ARGUS
Prof. Dr. Irene Hösli	SGGG
Prof. Dr. Dr. h. c. Udo Hoyme	AGII
Prof. Dr. Ruben Kuon	DGGG
Dr. Wolf Lütje	DGPFG
Silke Mader	EFCNI
Prof. Dr. Holger Maul	DGPM
Prof. Dr. Werner Mendling	AGII
Barbara Mitschdörfer	Federal Association "Das frühgeborene Kind" [The Premature Baby]
PD Dr. Dirk Olbertz	GNPI
Andrea Ramsell	DHV
Prof. Dr. Werner Rath	DGPGM
Prof. Dr. Claudia Roll	DGPM
PD Dr. Dietmar Schlembach	AGG Section Hypertensive Disorders of Pregnancy and Fetal Growth Restriction
Prof. Dr. Ekkehard Schleußner	DGPFG
Prof. Dr. Florian Schütz	AGIM
Prof. Dr. Vanadin Seifert-Klauss	DGGEF
Prof. Dr. Daniel Surbek	SGGG

Additional authors involved in the revision of the guideline were PD Dr. Mirjam Kunze, Prof. Dr. Jannis Kyvernitis and Prof. Dr. Johannes Stubert. They did not participate in the voting on recommendations and statements.

II Guideline Application

Purpose and objectives

The guideline aims to optimize the inpatient and outpatient care given to patients with threatened preterm birth and thereby reduce the rate of preterm births. If a preterm birth cannot be delayed or prevented any longer, the goal must be to reduce perinatal and neonatal morbidity and mortality. This also contributes to improving the psychomotor and cognitive development of children born prematurely.

Targeted areas of care

Outpatient and/or inpatient care.

Target user groups/target audience

The recommendations in this guideline are aimed at gynecologists in private practice, hospital-based gynecologists, hospital-based pediatricians, midwives in private practice and hospital-based midwives. Others groups this guideline wishes to address are advocacy groups for affected women and children, nursing staff (obstetrics/puerperium, pediatric intensive care unit), medical-scientific professional associations and organizations, quality assurance institutions (e.g., IQTIG), healthcare policy institutions and decision-makers at federal and state level, and funding bodies.

Adoption and period of validity

The validity of this guideline was confirmed by the executive boards/representatives of the participating medical professional societies, working groups, organizations, and associations as well as by the boards of the DGGG, SGGG and OEGGG and the DGGG/OEGGG/SGGG Guidelines Commission in September 2022 and was thereby approved in its entirety. This guideline is valid from 1 October 2022 through to 30 September 2025. Because of the contents of this guideline, this period of validity is only an estimate. The guideline can be reviewed and updated earlier if necessary. If the guideline still reflects the current state of knowledge, its period of validity can be extended.

III Methodology

Basic principles

The method used to prepare this guideline was determined by the class to which this guideline was assigned. The AWMF Guidance Manual (version 2.0) 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 consisting of 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 was classified as: **S2k**.

Grading of recommendations

The grading of evidence based on the systematic search, selection, evaluation, and synthesis of an evidence base which is then used to grade the recommendations is not envisaged for S2k guidelines. The individual statements and recommendations are only differentiated by syntax, not by symbols (► **Table 3**).

► **Table 3** Grading of recommendations (based on Lomotan et al., Qual Saf Health Care 2010).

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

Statements

Expositions or explanations of specific facts, circumstances, or problems without any direct recommendations for action included in this guideline are referred to as “statements.” It is not possible to provide any information about the level of evidence for these statements.

Achieving consensus and level of consensus

At structured NIH-type consensus-based conferences (S2k/S3 level), authorized participants attending the session vote on draft statements and recommendations. The process is as follows. A recommendation is presented, its contents are discussed, proposed changes are put forward, and all proposed changes are voted on. If a consensus (> 75% of votes) is not achieved, there is another round of discussions, followed by a repeat vote. Finally, the extent of consensus is determined, based on the number of participants (► **Table 4**).

► **Table 4** Level of consensus based on extent of agreement.

Symbol	Level 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	< 50% of participants agree

Expert consensus

As the term already indicates, this refers to consensus decisions taken relating specifically to recommendations/statements issued without a prior systematic search of the literature (S2k) or where 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 previ-

ously described in the chapter *Grading of recommendations* but without the use of symbols; it is only expressed semantically (“must”/“must not” or “should”/“should not” or “may”/“may not”).

Dissenting opinion of the OEGGG

Re 6.9.1 Type of delivery according to fetal presentation

The Austrian Society for Gynecology and Obstetrics (OEGGG) is of the opinion that there is no clinical and scientific basis for the recommendation to favor delivery by caesarean section based on the presumed lower perinatal risk of intraventricular hemorrhage and that the type of delivery in the context of very early preterm birth (weeks 22 + 0 to 24 + 6 of gestation) must be adapted to take account of the individual maternal and fetal clinical situation. In the context of very early preterm birth of singletons in cephalic presentation, the OEGGG recommends an individualized management of the birth which takes the maternal and fetal clinical situation into account with the clinical decision-making process also including the option of vaginal birth [1].

Dissenting opinion of the SGGG

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

As regards the care of infants at the limits of viability, the SGGG refers to the recommendation for Switzerland developed together with neonatologists. *Rationale*: The recommendations for Switzerland differ in several aspects from the recommendations for Germany. The recommendations for Switzerland are currently being revised [2].

Re 6.6 Administration of antenatal steroids

With regard to this chapter, see the SGGG Letter by Experts No. 56 Glucocorticoid Therapy to Promote Antenatal Lung Maturation with Threatened Preterm Birth: Indications and Dosages. *Rationale*: The evidence-based recommendations in Switzerland differ slightly from those in this guideline, particularly with regards to the administration of antenatal glucocorticoids in weeks 34 + 0 to 36 + 0 of gestation [3].

Re 6.2 Tocolysis

With regards to tocolytic drugs, beta-mimetic drugs have been approved for use as tocolytics in Switzerland and may be used as the first choice tocolytic drug; for further information, see the SGGG Letter of Experts No. 41 Tocolysis for Preterm Labor. *Rationale*: The recommendations and practice in Switzerland differ from those in Germany [4].

Re 8.8 Clinical management before 22 weeks of gestation

In cases with a poor prognosis, the option to terminate the pregnancy should be mentioned. *Rationale*: The option of terminating the pregnancy through the induction of labor in cases where there is a serious danger to the mother’s physical or psychological health is not mentioned in the guideline, even though it is of clinical importance.

The dissenting opinion of the OEGGG is also adopted by the SGGG.

Recommendation 8.E63: Glucocorticoids should not be administered in the 22nd week of gestation. In special cases, they may be administered in the 23rd week of gestation if a preterm birth is threatened within the next 7 days and after the obstetricians and neonatologists have discussed this with the patient.

IV Guideline

6 Tertiary prevention

6.1 Bedrest

Consensus-based statement 6.S25	
Expert consensus	Level of consensus +++
There is currently no data available which confirms that bedrest reduces the preterm birth rate. However, bedrest does increase the maternal risk of thrombosis and facilitates the development of muscle atrophy and osteoporosis.	
Reference: [5]	

6.2 Tocolysis

Consensus-based recommendation 6.E22	
Expert consensus	Level of consensus +++
The aim of tocolysis must be to prolong the pregnancy by at least 48 hours. This allows	
- antenatal steroids to be administered, - in-utero transfer to a perinatal center with a neonatal intensive care unit.	

6.2.1 Indications

Consensus-based recommendation 6.E23	
Expert consensus	Level of consensus +++
Tocolytics to slow or stop contractions should be administered in cases with	
- spontaneous regular preterm contractions $\geq 4/20$ min, combined with - shortening of the functional cervical length (transvaginal measurement) and/or cervical opening.	

Consensus-based statement 6.S26	
Expert consensus	Level of consensus +++
If tocolysis is indicated and there are no contraindications, tocolysis should be carried out in the period between week 22 + 0 and 33 + 6 of gestation.	

Consensus-based statement 6.S27	
Expert consensus	Level of consensus +++
The administration of tocolytics (beta-sympathomimetics, atosiban, nifedipine, indomethacin, NO donors) to women with contractions and cervical opening can postpone the birth by 48 h in 75–93 % of cases and by 7 days in 62–78 % of cases.	
References: [6, 7]	

6.2.2 Medication

Consensus-based recommendation 6.E24	
Expert consensus	Level of consensus +++
Because of their significantly higher rate of maternal side effects compared to other tocolytics (beta-sympathomimetics) and the lack of evidence confirming its tocolytic efficacy (magnesium sulfate), continuous intravenous administration of beta-sympathomimetics or magnesium sulfate should no longer be used for tocolysis.	

Of all the tocolytics, beta-sympathomimetics require the most monitoring as well as having the highest maternal (up to 80 % cardiovascular) and fetal side effects [7]. This is compounded by an incidence of lung edema of around 1/350 applications [8]. They should therefore no longer be used for tocolysis [9]. Bolus tocolysis with fenoterol, which is widely used in Germany, is associated with significantly fewer maternal side effects than continuous intravenous tocolysis.

The data regarding the use of magnesium sulfate as a tocolytic is still controversial. In meta-analyses [6, 7], magnesium sulfate was found to be effective in prolonging the pregnancy by 48 h compared to placebo (OR 2.46; 95 % CI: 1.58–4.94); these findings contradict the results and statements of a 2014 Cochrane review [10] generated from 37 studies which included 3571 pregnant women. According to the Cochrane review, magnesium sulfate is not more effective at prolonging pregnancy for 48 h than placebo or no therapy and does not lower the preterm birth rate. However, the tocolytic efficacy of magnesium sulfate depends on the dosage and therefore also on the incidence of maternal side effects. According to a meta-analysis published in 2019, the antenatal administration of magnesium sulfate (for all indications) was not associated with an increased rate of perinatal deaths compared to placebo/no therapy [11]. In international guidelines, magnesium sulfate is no longer recommended for tocolysis [12–14].

Consensus-based recommendation 6.E25	
Expert consensus	Level of consensus +++
Given their efficacy and side effects profile, calcium antagonists (nifedipine), oxytocin receptor antagonists (atosiban) and COX inhibitors (indomethacin) should be used preferably as tocolytics even though not all of them have been officially approved.	
References: [6, 7]	

6.2.3 Combining several tocolytics

Consensus-based recommendation 6.E26	
Expert consensus	Level of consensus +++
Based on the currently available data, different tocolytics should not be combined because of the significantly higher rate of maternal side effects compared to use of a single tocolytic and the lack of any confirmed increase in efficacy.	
References: [8, 15]	

Consensus-based recommendation 6.E27	
Expert consensus	Level of consensus +++
Tocolytic drugs should currently not be combined with oral/vaginal progesterone for adjunctive tocolysis as data from studies is still lacking.	
Reference: [16]	

6.2.4 Tocolysis in cases of extreme preterm birth, multiple pregnancy and intrauterine growth restriction

Consensus-based statement 6.S28	
Expert consensus	Level of consensus ++
There is no data from randomized controlled studies on the use of tocolytics to stop or reduce contractions in cases of preterm birth at the limits of viability, multiple pregnancy, or intrauterine growth restriction. The decision whether or not to use tocolytics must be made on a case-by-case basis after participatory decision-making.	
References: [17, 18]	

6.2.5 Continuous tocolysis

Consensus-based recommendation 6.E28	
Expert consensus	Level of consensus ++
Based on the current state of knowledge, continuous or maintenance tocolysis (general defined as tocolysis for more than 48 h) to reduce the preterm birth rate and neonatal morbidity and mortality should not be carried out.	
References: [19–23]	

Continuous tocolysis may be considered in individual cases with the consent of the pregnant woman.

6.3 Progesterone for maintenance tocolysis

Consensus-based recommendation 6.E29	
Expert consensus	Level of consensus +++
Pregnant women with singleton pregnancies who have had tocolysis should not be given progesterone for maintenance tocolysis to prevent preterm birth.	

A meta-analysis published in 2017 which selectively included high-quality studies on this issue showed that the use of progesterone as maintenance tocolysis did not significantly reduce the rate of preterm births before 37 weeks of gestation (OR 1.23, 95% CI: 0.91–1.67) [24].

6.5 Administration of antibiotics for preterm contractions

Consensus-based recommendation 6.E30	
Expert consensus	Level of consensus ++
Pregnant women experiencing preterm contractions with no rupture of membranes and no signs of locoregional clinical infection must not be treated with antibiotics if the only aim is to prolong the pregnancy or reduce neonatal morbidity.	

There are now many prospective randomized studies which have investigated the effect of administering an antibiotic on the preterm birth rate and perinatal morbidity in women with preterm labor and an intact amniotic sac. However, a meta-analysis published in 2013 showed that antibiotic intervention does not improve any of the above-mentioned parameters [25].

More recent studies have re-examined the value of amniocentesis-guided antibiotic therapy in this context. Until valid results have been published, antibiotics should not be used as, in addition to possibly reducing the duration of the pregnancy, other serious side effects such as selecting treatment-resistant bacteria, inducing vaginal dysbiosis, gastrointestinal symptoms, etc. also need to be considered [26, 27]. Of course, this does not apply to patients who present with clinical symptoms of infection.

6.6 Administration of antenatal steroids

6.6.1 Administration and dosage

Consensus-based recommendation 6.E31	
Expert consensus	Level of consensus +++
Women with immediately threatened preterm birth before week 34 + 0 of gestation must be administered antenatal steroids consisting of 2 × 12 mg betamethasone delivered intramuscularly at an interval of 24 h (alternatively dexamethasone, 4 × 6 mg intramuscularly every 12 h).	
Reference: [28]	

6.6.2 From which week of gestation?

Consensus-based recommendation 6.E32	
Expert consensus	Level of consensus +++
Antenatal steroids should be administered even in cases of threatened preterm birth before 24 + 0 weeks of gestation if neonatal intensive care with maximum medical therapy is planned.	

A recently published meta-analysis found eight non-randomized studies on this issue [29]. The effect of a single administration of corticosteroids in weeks 22 + 0 to 23 + 6 of gestation on neonatal mortality and morbidity is shown in ► **Tables 5 and 6**.

► **Table 5** Effects of antenatal steroids on the outcome of infants between 22 + 0 and 22 + 6 weeks of gestation (Data from: [29]).

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

► **Table 6** Effects of antenatal steroids on the outcome of infants between 23 + 0 and 23 + 6 weeks of gestation (Data from: [29]).

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

While neonatal mortality is significantly reduced by a single dose of corticosteroids, it clearly had no effect on neonatal morbidity. In view of the rapid progress currently being made in neonatal intensive medicine, prospective randomized studies on this issue are urgently required.

6.6.3 Repeat administration of antenatal steroids

Consensus-based recommendation 6.E33

Expert consensus	Level of consensus ++
Women treated more than 7 days previously with steroids for threatened preterm birth before week 29 + 0 of gestation, may receive a further single dose of steroids after re-evaluation if they have an increasing risk of immediately threatened preterm birth.	
Reference: [30]	

6.6.4 Time when antenatal steroids should be administered

Consensus-based statement 6.S29

Expert consensus	Level of consensus +++
The time and indication to administer antenatal steroids must be carefully considered as neonatal morbidity and mortality is only reduced for a period of between 24 h and 7 days after the first administration. There are some indications that the administration of antenatal steroids is already effective before 24 h.	
References: [31–33]	

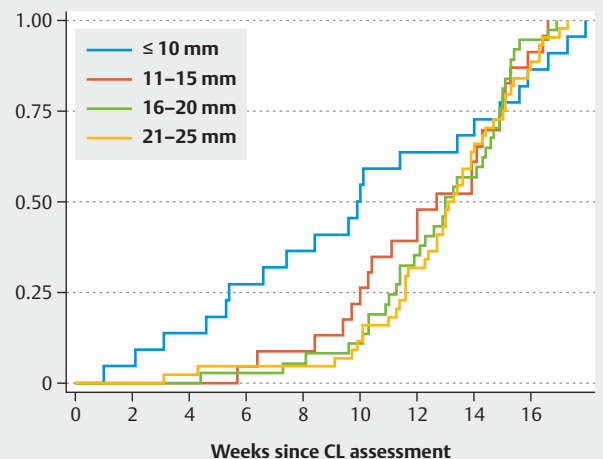
Consensus-based recommendation 6.E34

Expert consensus	Level of consensus +++
Patients with preterm contractions and a cervical length of > 30 mm or 15–30 mm measured by transvaginal ultrasound and who have additionally tested negative for fibronectin, pHIGFBP-1 or PAMG-1 should not be administered antenatal steroids only because of contractions as there is only a small risk (< 5%) of preterm birth occurring in the next 7 days.	
References: [34, 35]	

Consensus-based recommendation 6.E35

Expert consensus	Level of consensus +++
If <i>asymptomatic</i> patients with a cervical length of 5–15 mm who have tested negative for fibronectin, pHIGFBP-1 or PAMG-1 have no additional risk factors for preterm birth, they should not be administered antenatal steroids because of the very low probability (< 1%) that they will give birth within 7 days. Nevertheless, the patient should continue to be monitored closely with regards to her risk of preterm birth.	

Probability of delivery vs. time interval from CL assessment



► **Fig. 1** Probability that asymptomatic patients with a measured cervical length of less than 25 mm between week 23 and week 28 of gestation will give birth [36]. [rerif]

The preterm birth risk of *asymptomatic* patients with a short cervical length appears to be even lower. In a retrospective study which included 126 asymptomatic patients with a cervical length of ≤ 25 mm between week 23 and 28 of gestation, none of the patients gave birth within 7 days and only one gave birth within 14 days. The length of her cervix was less than 10 mm [36]. The respective Kaplan-Meier curves are shown in ► **Fig. 1**.

These data are supported by a further retrospective study which included 367 largely asymptomatic women (lower abdominal pressure or pain and vaginal spotting were not considered to be exclusion criteria) with a cervical length of less than 25 mm between week 24 and 34 of gestation. Only two of these patients gave birth within 7 days [37].

A retrospective analysis also investigated the benefit of fibronectin tests in asymptomatic patients with a cervical length of less than 10 mm between week 22 and 32 of gestation and compared them with patients with a cervical length of between 11 and 25 mm. The negative predictive value for a birth within 7 or 14 days was 100% for both groups and was still almost 90% for a preterm birth before week 34 of gestation [38]. Another retrospective study came to almost identical results [39] (► Table 7).

► **Table 7** Fetal fibronectin test for the prediction of preterm birth in asymptomatic patients between 22 and 32 weeks of gestation (data from: [38]).

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
CL < 10 mm (n = 40)				
Birth within < 7 days	100	64.9	18.6	100
Birth within < 14 days	100	66.7	25	100
Birth before 34 weeks of gestation	80	73.9	57.1	89.5
Birth before 37 weeks of gestation	58.8	73.9	62.5	70.8
CL 11–25 mm (n = 77)				
Birth within < 7 days	100	78	5.8	100
Birth within < 14 days	100	73.2	11.8	100
Birth before 34 weeks of gestation	58.3	84.7	50	88.6
Birth before 37 weeks of gestation	35.7	84.7	58.8	68.4

CL: cervical length; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value

Consensus-based recommendation 6.E36

Expert consensus

An attempt to rapidly accelerate maturation by administering the second dose of betamethasone after 12 h instead of after 24 h must not be carried out as it significantly increases the risk of necrotizing enterocolitis.

Reference: [40]

Level of consensus +++

6.6.5 Administration of antenatal steroids for late preterm birth

Consensus-based recommendation 6.E37

Expert consensus

Level of consensus +++

Antenatal steroids should currently not be administered to patients with threatened preterm birth between 34 + 0 and 36 + 5 weeks of gestation as there are no studies to date on psychomotor development in later life.

The ALPS trial showed a significant reduction of respiratory disorders in children born late preterm (between week 34 + 0 and 36 + 5 of gestation) who received 2 × 12 mg betamethasone antenatally administered intramuscularly to their mothers [41]. The ASTECS trial in which mothers with elective caesarean section at term were administered 2 × 12 mg betamethasone antenatally observed a significant reduction in RDS (respiratory distress syndrome) in the delivered infants [42]. However, it was found that when school assessments were performed 10 years later, teachers classified significantly more children from the treatment group in the lower quartile of academic ability and fewer children in the top quartile of ability [43]. To date, no follow-up examinations of children have been carried out in the ALPS trial. No antenatal corticoids should therefore be administered to this group of patients at present.

6.7 Emergency cerclage

Consensus-based recommendation 6.E38

Expert consensus

Level of consensus +++

Placement of an emergency cerclage may be considered in cases with singleton pregnancies and cervical opening of more than 1 cm before week 24 + 0 of gestation with the aim of significantly prolonging the pregnancy.

References: [44–46]

Consensus-based recommendation 6.E39

Expert consensus

Level of consensus +++

Women who underwent emergency cerclage should receive indomethacin and antibiotics perioperatively.

Reference: [47]

6.8 Neuroprotection

Consensus-based statement 6.S30

Expert consensus

Level of consensus +++

Typical brain damage suffered by immature preterm infants is peri-/intraventricular hemorrhage (PIVH) and periventricular leukomalacia (PVL)/diffuse white matter injury.

Reference: [48]

6.8.1 Magnesium

Consensus-based recommendation 6.E40	
Expert consensus	Level of consensus +++
Intravenous administration of magnesium for fetal neuroprotection may be considered in patients with imminent preterm birth before 32 weeks of gestation.	
References: [49, 50]	

Treatment should be initiated with a bolus of 4–6 grams within 30 min, followed by a maintenance dose of 1–2 grams for 12 h. The aim is to double the magnesium levels in maternal serum. If the birth does not occur within 12 h, magnesium administration may be recommenced again at a later point in time if preterm birth is still imminent.

6.8.2 Delayed umbilical cord clamping

Consensus-based recommendation 6.E41	
Expert consensus	Level of consensus +++
Umbilical cord clamping should be delayed for preterm born infants. Umbilical cord milking must not be carried out if infants are born before 28 weeks of gestation.	
References: [51, 52]	

6.9 Delivery

6.9.1 Delivery based on fetal presentation

Consensus-based recommendation 6.E42	
Expert consensus	Level of consensus +++
The evidence from prospective randomized studies about the appropriate mode of delivery for preterm birth is inadequate. Caesarean section may be considered for pregnant women who are < 30 + 0 weeks of gestation in cases of cephalic presentation after weighing up the individual risks and benefits.	

Consensus-based statement 6.S31	
Expert consensus	Level of consensus +++
There are currently no indications that caesarean section considered solely because of gestational age will reduce neonatal mortality/morbidity in women with singleton pregnancies in cephalic presentation and threatened preterm birth from week 30 + 0 of gestation.	
References: [53–55]	

Consensus-based recommendation 6.E43	
Expert consensus	Level of consensus +++
Depending on the ultrasound-based fetal weight estimation and other influencing factors, a caesarean section should be considered for pregnant women who are < 36 + 0 weeks of gestation with the fetus in breech presentation to reduce neonatal morbidity and mortality.	
Reference: [56]	

6.9.2 Longitudinal uterine incision for caesarean section

Consensus-based recommendation 6.E44	
Expert consensus	Level of consensus +++
Uterine longitudinal incision may be beneficial in individual cases, particularly in cases of extreme preterm birth, as it can be the most sparing option to deliver the child.	

Consensus-based recommendation 6.E45	
Expert consensus	Level of consensus +++
For women who are status post caesarean section by longitudinal uterine incision, primary caesarean section must be recommended in all subsequent births because of the increased risk of uterine rupture.	
References: [57, 58]	

6.9.3 Vaginal surgical delivery

Consensus-based recommendation 6.E46	
Expert consensus	Level of consensus +++
Delivery by vacuum extraction before week 34 + 0 of gestation should be avoided because of the increased risk of intraventricular hemorrhage.	
Reference: [59]	

6.9.4 Fetal blood analysis

Consensus-based recommendation 6.E47	
Expert consensus	Level of consensus +++
No fetal blood analysis should be carried out before week 34 + 0 of gestation due to the potential risk of injury.	

6.9.5 Antibiotic prophylaxis against group B streptococci

Consensus-based recommendation 6.E48	
Expert consensus	Level of consensus +++
Antibiotic prophylaxis must be administered during labor if the GBS status of a preterm birth is positive or unknown.	
Reference: [60]	

6.9.6 Cooperating with the neonatology department

Consensus-based recommendation 6.E49	
Expert consensus	Level of consensus +++
A pediatrician/neonatologist must be involved at an early stage of the treatment and counseling of cases with threatened preterm birth.	
References: [61–63]	

The treating pediatrician must be provided with all information about the pregnant woman which is important for providing primary care and treatment to the neonate. This may include medication, HbsAg status, blood group, CMV antibody status (up until week 32 of gestation), any findings of a prenatal diagnostic work-up, and the results of microbiological screening of the pregnant woman with threatened preterm birth for GBS (group B streptococci), MRSA (multi-resistant staphylococcus aureus), MRGN (multi-resistant gram-negative bacteria), as well as the results of any repeat screening if the pregnancy has been prolonged.

Consensus-based recommendation 6.E50

Expert consensus	Level of consensus ++
------------------	-----------------------

A doctor with neonatology experience must be present in cases of preterm birth (< 35 + 0 weeks of gestation) to provide immediate care to the neonate. A neonatology specialist must be on call in cases of threatened preterm birth before 32 + 0 weeks of gestation and/or an estimated/birth weight of < 1500 g.

Reference: [64]

6.9.7 End-of-life care

Consensus-based statement 6.S32

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

In the perinatal phase, specially trained staff must be called in to provide palliative care or end-of-life care for dead or dying neonates and their families. Providing end-of-life care is an intrinsic part of training in perinatology. According to the principles of the German Medical Association, the provision of dignified end-of-life care is a key medical task which cannot be delegated.

References: [65–67]

7 Special features of twin and multiple pregnancies

7.1 Epidemiology and etiology

Consensus-based statement 7.S33

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Women with multiple pregnancies have a significantly higher risk of preterm birth.

References: [68, 69]

7.2 Prevention

7.2.1 Progesterone

Consensus-based recommendation 7.E51

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Women must not be administered progesterone to prevent preterm birth only because they have a twin pregnancy.

References: [70, 71]

Consensus-based statement 7.S34

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

There is insufficient data to recommend that women with a twin pregnancy and a cervical length of ≤ 25 mm before week 24 + 0 of gestation measured by transvaginal ultrasound should be administered progesterone.

An individual patient data meta-analysis (IPDMA) by Romero et al. published in 2017 which included six studies and compared the administration of vaginal progesterone with placebo or no treatment in 303 asymptomatic twin pregnancies with a cervical length of ≤ 25 mm in the second trimester of pregnancy found a significant reduction in preterm births before week 33 of gestation (31.4% vs. 43.1%; RR 0.69 [95% CI: 0.51–0.93]) and better neonatal outcomes (e.g., lower rates of neonatal death [RR 0.53 [95% CI: 0.35–0.81]], respiratory distress syndrome [RR 0.70 [95% CI: 0.56–0.89]], birthweight < 1500 g [RR 0.53 [95% CI: 0.35–0.80]]) [72]. This meta-analysis weighted the study by El-Refaie, in which progesterone was administered in daily doses of 400 mg, with 70.4% [73]. This study has since been retracted by the journal as the study had no consent from an ethics committee and there are serious reservations about the validity and integrity of the data. Consequently, the statements of the meta-analysis by Romero et al. must be treated with caution.

7.2.2 Cerclage

Consensus-based recommendation 7.E52

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Primary cerclage should not be placed in women with twin pregnancy.

Consensus-based recommendation 7.E53

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Secondary cerclage may be considered for pregnant women with twin pregnancy and a cervical length of less than 15 mm before week 24 + 0 of gestation.

A meta-analysis published in 2021 which included 1211 women with twin pregnancy from 16 studies showed that placement of a cerclage in patients with twin pregnancy and a cervical length of less than 15 mm significantly reduced the preterm birth rate before 34 weeks of gestation (RR 0.57; 95% CI: 0.43–0.75) and prolonged the pregnancy by almost 4 weeks compared to the control group (95% CI: 2.19–5.59) [74].

7.2.3 Cervical pessary for short cervical length

Consensus-based recommendation 7.E54

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Placement of a cervical pessary in women with twin pregnancy and a cervical length of ≤ 25 mm before week 24 + 0 of gestation, measured by transvaginal ultrasound should be carried out on a case-by-case basis.

References: [75–80]

7.2.4 Cervical pessary for preterm labor with short cervical length

Consensus-based statement 7.535	
Expert consensus	Level of consensus +++
A prospective randomized study has indicated that placement of a cervical pessary may reduce the rate of preterm births in women with twin pregnancy who have been treated for preterm labor and who have a short cervical length, as measured by transvaginal ultrasound (< 20 mm between week 24 + 0 and 29 + 6 of gestation; < 10 mm between week 30 + 0 and 33 + 6 of gestation).	
Reference: [81]	

7.2.5 Emergency cerclage

Consensus-based recommendation 7.E55	
Expert consensus	Level of consensus +++
Emergency cerclage should be placed in women with twin pregnancy and cervical opening of more than 1 cm before 24 + 0 weeks of gestation with the aim of significantly prolonging the pregnancy.	

A prospective randomized study showed that emergency cerclage in women with twin pregnancy and cervical opening reduced the rate of preterm births before 34 weeks of gestation (RR 0.71; 95% CI: 0.52–0.96) and the perinatal mortality rate (6/34 [17.6%] vs. 20/26 [77%]; RR 0.22, 95% CI: 0.1–0.5) and significantly prolonged the interval between the diagnosis of cervical opening and the birth (8.3 ± 5.8 vs. 2.9 ± 3.0 weeks) [82].

8 Premature Preterm Rupture of Membranes (PPROM)

8.1 Prevalence and etiology

Consensus-based statement 8.S36	
Expert consensus	Level of consensus +++
Around 3% of pregnant women have a premature preterm rupture of membranes (rupture of membranes before week 37 + 0 of gestation): 0.5% before 27 weeks of gestation, 1% between 27 and 34 weeks of gestation and 1% between 34 and 37 weeks of gestation.	
Reference: [83]	

8.2 Risk factors

Consensus-based statement 8.S37	
Expert consensus	Level of consensus +++
A previous history of premature preterm rupture of membranes (PPROM) is a significant risk factor for PPRM. Additional risk factors are the same as those for spontaneous preterm birth.	
References: [84–92]	

8.3 Diagnosis

Consensus-based recommendation 8.E56	
Expert consensus	Level of consensus +++
In most cases, PPRM is diagnosed by speculum examination. Biochemical tests must be used if there is any uncertainty.	
References: [93, 94]	

Consensus-based recommendation 8.E57	
Expert consensus	Level of consensus +++
Digital examinations must not be carried out in patients with PPRM.	
References: [95, 96]	

8.4 Latency period

Consensus-based statement 8.S38	
Expert consensus	Level of consensus +++
More than 50% of all patients with PPRM give birth after one week.	
References: [97, 98]	

8.5 Maternal and fetal risks

Consensus-based statement 8.S39	
Expert consensus	Level of consensus +++
Patients with PPRM are at risk of clinical infection. Additional risks include placental abruption and umbilical cord prolapse.	
References: [99–104]	

8.6 Triple I

Consensus-based statement 8.S40	
Expert consensus	Level of consensus ++
Internationally, the term Triple I has replaced the term chorioamnionitis to differentiate maternal fever from infection or inflammation or both (► Table 8).	

8.7 Maternal and fetal risks associated with Triple I

Consensus-based statement 8.S41	
Expert consensus	Level of consensus +++
Maternal risks associated with Triple I include sepsis, uterine dysfunction with the risk of failure to progress in labor, and postpartum uterine atony. Women who give birth by caesarean section are at increased risk of wound infection, endometritis, thrombophlebitis, and pelvic abscess formation.	
References: [106–111]	

► **Table 8** Classification of maternal fever in Triple I*.

	Definition
Maternal fever	An orally measured temperature of more than 39.0°C is classified as maternal fever. If the orally measured temperature is between 38.0 and 38.9°C, the measurement is repeated after 30 min. If the temperature is again above 38.0°C, this is classified as maternal fever.
Suspicion of Triple I	Maternal fever of unknown origin and one of the following characteristics: ■ fetal tachycardia > 160 beats/min for more than 10 min ■ maternal leukocytes are > 15 000 μl without using corticosteroids ■ purulent cervical discharge
Confirmed Triple I	Suspicion of Triple I and objective findings of an infection such as positive amniotic fluid** Gram stain, low glucose levels (< 14 mg/dL), elevated leukocyte levels (> 30 cells/mm ³), positive bacterial culture or histopathological findings*** of inflammation or infection or both of the placenta, the fetal membranes or the umbilical cord (funisitis)

* Triple I: inflammation or infection or both; ** amniotic fluid obtained by amniocentesis; *** postpartum histopathology of the placenta [105].

Consensus-based statement 8.S42

Expert consensus	Level of consensus +++
The fetus may develop inflammatory response syndrome if Triple I is present. Postnatally, affected infants have a high risk of sepsis.	
References: [112, 113]	

8.8 Clinical management of PPROM before 22 weeks of gestation

Consensus-based recommendation 8.E58

Expert consensus	Level of consensus +++
If PPROM occurs before the fetus reaches viability, the risks of maternal sepsis, fetal pulmonary hypoplasia and fetal skeletal anomalies must be discussed with the expectant parents.	
References: [114–116]	

Consensus-based recommendation 8.E59

Expert consensus	Level of consensus +++
Treatment with antibiotics may be considered for patients with PPROM before the fetus reaches viability.	

As almost all studies on antibiotic therapy in cases with rupture of membranes only recruited patients after week 24 + 0 of gestation, there are no reliable data on the administration of antibiotics be-

fore the fetus reaches viability. But the risk that the patient could develop sepsis from ascending infection is sufficient for antibiotics to be advisable [117]. The same regimen may be used as reported for cases with PPROM occurring between (22 + 0) 24 + 0 and 33 + 6 weeks of gestation.

Consensus-based recommendation 8.E60

Expert consensus	Level of consensus +++
Antenatal steroids, tocolysis, or neuroprotection with magnesium must not be administered in cases with PPROM before the fetus has reached viability.	

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

Consensus-based recommendation 8.E61

Expert consensus	Level of consensus +++
If PPROM occurs between 22 + 0 and 23 + 6 weeks of gestation, all further actions must be discussed and agreed upon with the parents in accordance with the guideline "Preterm infants at the limits of viability 024-019".	

8.9.1 Expectant management

Consensus-based recommendation 8.E62

Expert consensus	Level of consensus +++
If the mother or infant are not in immediate danger, expectant management must be initially considered for PPROM between 22 + 0 and 23 + 6 weeks of gestation if maximum therapy is requested and for PPROM between 24 + 0 and 33 + 6 weeks of gestation.	

If PPROM occurs between 24 + 0 and 33 + 6 weeks of gestation or between 22 + 0 and 23 + 6 weeks of gestation and maximum therapy is requested, the risk of ascending infection must be weighed against the neonatal risks which may result from a preterm birth [118]. Ascending infection with chorioamnionitis, preterm placental abruption, pathological CTG (cardiotocography) trace, a high risk of or the presence of umbilical cord prolapse are all indications for immediate delivery of the infant. Otherwise, the standard international approach is currently expectant management [119].

8.9.2 Administration of antenatal steroids

Consensus-based recommendation 8.E63

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

8.9.3 Administration of antibiotics

Consensus-based recommendation 8.E64	
Expert consensus	Level of consensus +++
Patients with PPROM between 22 + 0 and 33 + 6 weeks of gestation must be treated with antibiotics.*	
* The approach followed before week 22 + 0 of gestation and between week 34 + 0 and 36 + 6 of gestation is described in 8.E59 and 8.E70. Reference: [120]	

Consensus-based recommendation 8.E65	
Expert consensus	Level of consensus +++
The currently available data do not permit any recommendations to be made with regards to a specific therapy regimen. One option consists of intravenous ampicillin administration for 2 days followed by 5 days of oral amoxicillin as well as oral administration of azithromycin* at the start. Amoxicillin must not be combined with clavulanic acid.	
* There are no clear recommendations for the dosages and duration of azithromycin administration. One commonly used dosage consists of administration of a single dose of 1 g on the first day. However, the recommended therapy regimen for azithromycin in the specialist information is a total dose of 1.5 g administered over a 3-day period (3 × 500 mg) or a 5-day regimen to be sufficiently effective. Unfortunately, there are currently no prospective randomized studies on the dosage and duration of azithromycin administration. A retrospective analysis of 4 different antibiotic regimens (single dose of 1 g azithromycin, azithromycin over a period of 5 days, azithromycin over a period of 7 days and erythromycin for 7 days) in addition to standard intravenous administration of ampicillin for 2 days, followed by oral amoxicillin for 5 days showed no differences with regard to latency periods and the chorioamnionitis rate. However, preterm neonates in the 5 days azithromycin group had higher rates of RDS (44%) compared to the group which received a single dose of azithromycin (29%) and the erythromycin group (29%) [121]. References: [97, 119, 120]	

8.9.4 Tocolysis

Consensus-based statement 8.S43	
Expert consensus	Level of consensus +++
Tocolysis is not associated with a significant improvement in perinatal morbidity and mortality in cases with PPROM.	
Reference: [122]	

Tocolysis may be considered in cases with preterm labor until fetal lung maturation is completed (the decision must be taken on a case-by-case basis).

8.9.5 Neuroprotection

See 6.8.1.

8.9.6 Maternal and fetal monitoring

Consensus-based recommendation 8.E66	
Expert consensus	Level of consensus +++
Patients with PPROM must be monitored for Triple I. Clinical signs include maternal fever plus one of the following findings: fetal tachycardia (> 160 beats/min) or maternal leukocytes > 15000/μl or purulent cervical discharge.	

Pregnant women with preterm premature rupture of membranes should be routinely examined for signs of infection. Signs of infection include the above-mentioned clinical parameters as well as symptoms such as painful uterus, uterine contractions, maternal blood pressure, and heart rate [105]. In addition, blood count and CRP (C-reactive protein) must be checked daily at least once. It should be noted that the benefit of daily laboratory tests is controversial [123]. Kunze et al. reported an AUC (area under the curve) of just 0.66 for a combination of maternal fever, CRP and leukocytes to predict FIRS (fetal inflammatory response syndrome) [124]. Musilova et al. reported that a CRP of 17.5 mg/L in maternal serum had a sensitivity of 47%, specificity of 96%, positive predictive value of 42% and negative predictive value of 96% for the prediction of intraamniotic infection or inflammation [125].

Daily CTG monitoring of patients with PPROM is standard clinical practice. But there is currently no fetal monitoring method which reliably indicates whether intrauterine inflammation or infection is present. Neither CTG trace nor combining CTG with other tests to create a biophysical profile (CTG plus fetal breathing and other movement, fetal tone and amniotic fluid volume) are suitable as predictors of intrauterine infection (CTG: sensitivity 39%; biophysical profile: 25%) [104].

Regular monitoring of amniotic fluid volume is similarly pointless. Although reduced amniotic fluid increases the risk of umbilical cord compression and demonstrably shortens the time to the start of labor, the value for predicting a negative outcome is low [126]. The use of Doppler sonography has no confirmed benefits for preterm rupture of membranes [127].

Consensus-based statement 8.S44	
Expert consensus	Level of consensus +++
Performing amniocentesis to diagnose Triple I is only useful in exceptional cases, e.g., in cases where the source of maternal infection is unclear.	
Reference: [128]	

Consensus-based statement 8.S45	
Expert consensus	Level of consensus +++
According to the current state of knowledge, using biochemical parameters measured in vaginal secretions to predict Triple I is not useful.	
References: [124, 129]	

8.9.7 Amniotic infusion

Consensus-based statement 8.S46

Expert consensus

Level of consensus +++

Based on the currently available data, it is not possible to say whether carrying out amniotic infusion in cases with PPROM is beneficial or not.

References: [130, 131]

8.9.8 Antibiotic prophylaxis against group B streptococci

See the recommendations on GBS prophylaxis.

8.9.9 Delivery

Consensus-based recommendation 8.E67

Expert consensus

Level of consensus +++

From 34 + 0 weeks of gestation, delivery or expectant management may be considered for patients with PPROM between 22 and 23 + 6 weeks of gestation if maximum therapy is requested or between 24 + 0 and 33 + 6 weeks of gestation. Indications for an immediate delivery irrespective of gestational age are (suspected or confirmed) Triple I, preterm placental abruption, pathological CTG trace, or high risk or presence of umbilical cord prolapse.

References: [118, 119]

Consensus-based recommendation 8.E68

Expert consensus

Level of consensus +++

Patients with (suspected or confirmed) Triple I must be treated with antibiotics and the infant must be delivered immediately.

8.10 Clinical management of PPROM between 34 + 0 and 36 + 6 weeks of gestation

Consensus-based recommendation 6.E69

Expert consensus

Level of consensus +++

Unless otherwise contraindicated, women with premature preterm rupture of membranes between 34 + 0 and 36 + 6 weeks of gestation should be offered the option of expectant management as an alternative to immediate delivery, with the aim of prolonging the pregnancy until week 37 + 0 of gestation.

Between 2004 and 2013, a total of 1839 women between 34 + 0 and 36 + 6 weeks of gestation and premature preterm rupture of membranes (PPROM) were recruited into the PPRoMT trial [132]. The trial compared immediate induction of labor with expectant management. 21% of infants from the group managed with an expectant approach were born after 37 weeks of gestation, whereas only 3% of infants from the control group were born after 37 weeks. The prevalence of neonatal sepsis was the same in both groups; however, RDS occurred significantly less often with expectant management. The birthweight of neonates born after expectant management was also significantly higher and the time

spent in the neonatal intensive care unit or in hospital was shorter. However, as expected, uterine bleeding before or during the birth and maternal fever during the birth was more common in the mothers of these infants. The caesarean section rate was significantly lower compared to the group which had induction of labor [132].

The results of the PPRoMT trial are supported by the PPRoMEXIL and PPRoMEXIL-2 trials [133, 134]. However, if colonization with group B streptococci was diagnosed, the prevalence of early onset sepsis in affected neonates increased significantly (15.2 vs. 1.8%; $p = 0.04$) [135]. According to a meta-analysis of 12 studies on this issue, no increased prevalence of neonatal sepsis was observed with expectant management. After immediate induction of labor, rates of RDS, neonatal mortality, the need for artificial respiration, endometritis, and caesarean section were significantly higher, while the incidence of chorioamnionitis decreased [118]. A patient-level meta-analysis came to similar results [136].

Consensus-based recommendation 8.E70

Expert consensus

Level of consensus +++

Clinical monitoring and antibiotic treatment of cases with PPROM between 34 + 0 and 36 + 6 weeks of gestation must be carried out in the same way as described for (22 + 0) 24 + 0–33 + 6 weeks of gestation. No antenatal steroids, tocolysis, or neuroprotection with magnesium must be administered.

9 Psychosomatic support and supportive therapies

Consensus-based recommendation 9.E71

Expert consensus

Level of consensus +++

Pregnant women who have been admitted to hospital for preterm labor and women who have had a preterm birth should be offered psychosomatic support and a choice of supportive therapies.

In addition to worries about the impact of a preterm birth on maternal and infant health, which may be difficult to gauge, therapeutic measures which can include immobilization, tocolysis, and the administration of cortisone are also experienced as stressful. If additional stresses are present (previous experience of loss, prior psychological illness, relationship problems, etc.), the incidence of anxiety and depression increases [137–139]. Hospitalization of the mother puts enormous organizational pressure on the family system, particularly in big families.

Several different psychometric tests are available to detect psychological and social stress factors, for example, HADS, the Babylothe-Plus screening questionnaire, etc. [140].

Affected couples should be offered acute psychological crisis intervention to start with followed by the offer of supportive talks and psychotherapy, if required. This approach also encourages parent-child bonding.

Support from self-help groups such as the federal association “*Das Frühgeborene Kind* (The preterm-born child)” [141] may help affected parents, and parents should be informed about their options.

Affected families should be actively encouraged to make use of locally and regionally available “Early Support” options which provide coordinated offers of help to parents and children with the aim of sustainably improving familial and social development opportunities for children and parents very early on [142].

The Babylotse program has been proven to be especially helpful, as it aims to systematize the transition of families from the healthcare system to the “Early Support” network and other social security systems. The key aim of the program is to guide families in such a way that they are able to find, select, and use the most suitable facilities out of the range of locally available options.

All of these measures should be considered as providing additional support and care to patients and their families by the attending midwife.

10 Counseling after previous spontaneous preterm birth

Consensus-based recommendation 10.E72

Expert consensus

Level of consensus +++

After a spontaneous preterm birth, the affected parents must be advised by the obstetric team caring for them about the risk of recurrence in any subsequent pregnancy and the primary prevention options.

Consensus-based recommendation 10.E73

Expert consensus

Level of consensus +++

A pregnant woman who has had a previous spontaneous preterm birth must be advised about the options of primary and secondary prevention.

The patient guideline “Preterm birth: what you need to know as expectant parents” may be very useful as a basis for counseling in this context [143].

Conflict of Interest

The statements of all of the authors about their conflicts of interest are available in the long version of the guideline.

Deutsche Version

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, September 2022) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and on the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 569–601

Leitliniendokumente

Die vollständige Langfassung, eine Kurzfassung 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

Siehe ► **Tab. 1** und **2**.

► **Tab. 1** Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor.

Autor	AWMF-Fachgesellschaft
Prof. Dr. Richard Berger	DGGG

Die folgenden Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter dafür benannt (► **Tab. 2**).

► **Tab. 2** Beteiligte Leitlinienautoren/-innen.

Autor/-in Mandatsträger/-in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/AWMF/Nicht-AWMF-Fach- gesellschaft/Organisation/Verein
Prof. Dr. Harald Abele	AGG Sektion Frühgeburt
Prof. Dr. Franz Bahlmann	DEGUM
Prof. Dr. Richard Berger	DGGG
Dr. Klaus Doubek	BVF
Prof. Dr. Ursula Felderhoff-Müser	GNPI
Prof. Dr. Herbert Fluhr	AGIM
PD Dr. Dr. Yves Garnier	AGG Sektion Frühgeburt

► **Tab. 2** Beteiligte Leitlinienautoren/-innen. (Fortsetzung)

Autor/-in Mandatsträger/-in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/AWMF/Nicht-AWMF-Fach- gesellschaft/Organisation/Verein
Prof. Dr. Susanne Grylka-Baeschin	DGHWI
Aurelia Hayward	DHV
Prof. Dr. Hanns Helmer	OEGGG
Prof. Dr. Egbert Herting	DGKJ
Prof. Dr. Markus Hoopmann	ARGUS
Prof. Dr. Irene Hösl	SGGG
Prof. Dr. Dr. h. c. Udo Hoyme	AGII
Prof. Dr. Ruben Kuon	DGGG
Dr. Wolf Lütje	DGPFG
Silke Mader	EFCNI
Prof. Dr. Holger Maul	DGPM
Prof. Dr. Werner Mendling	AGII
Barbara Mitschdörfer	Bundesverband „Das frühgeborene Kind“
PD Dr. Dirk Olbertz	GNPI
Andrea Ramsell	DHV
Prof. Dr. Werner Rath	DGPFG
Prof. Dr. Claudia Roll	DGPM
PD Dr. Dietmar Schlembach	AGG Sektion Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen und fetale Wachstumsrestriktion
Prof. Dr. Ekkehard Schleußner	DGPFG
Prof. Dr. Florian Schütz	AGIM
Prof. Dr. Vanadin Seifert-Klauss	DGGEF
Prof. Dr. Daniel Surbek	SGGG

Zusätzlich wirkten als Autoren an der Revision der Leitlinie Frau PD Dr. Mirjam Kunze, Prof. Dr. Jannis Kyvernitis und Prof. Dr. Johannes Stubert mit. Eine Beteiligung an der Abstimmung der Empfehlungen und Statements fand nicht statt.

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 Klinikanstellung, Kinderärztinnen/Kinderärzte mit Klinikanstellung, Hebammen in der Niederlassung und Hebammen mit Klinikanstellung. 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 September 2022 bestätigt und damit in ihrem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer vom 01.10.2022 bis 30.09.2025. 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 2.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische 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 nach systematischer Recherche, Selektion, Bewertung und Synthese der Evidenzgrundlage und eine daraus resultierende Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Statements und Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden (► Tab. 3).

► Tab. 3 Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig).

Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	soll/soll nicht
einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	sollte/sollte nicht
offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	kann/kann nicht

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 strukturierten Konsenskonferenz nach dem NIH-Typ (S2k/S3-Niveau) stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Der Ablauf war wie folgt: Vorstellung der Empfehlung, inhaltliche Nachfragen, Vorbringen von Änderungsvorschlägen, Abstimmung aller Änderungsvorschläge. Bei Nichterreichen eines Konsensus (> 75 % der Stimmen) Diskussion und erneute Abstimmung. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer die Stärke des Konsensus ermittelt (► Tab. 4).

► Tab. 4 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 < 50 % der Teilnehmer

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensusentscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systematische 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“).

Sondervotum OEGGG

Zu 6.9.1 Entbindungsmodus in Abhängigkeit von der Kindslage

Die Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) ist der Ansicht, dass es für die Empfehlung, aufgrund eines vermeintlich geringeren perinatalen Hirnblutungsrisikos als Entbindungsmodus eine Sectio caesarea zu präferieren, keine klinische und wissenschaftliche Grundlage gibt und der Entbindungsmodus im Bereich der frühen Frühgeburtlichkeit (SSW 22 + 0 bis 24 + 6) der individuellen maternalen und fetalen klinischen Situation angepasst werden muss. Die OEGGG empfiehlt im Bereich der frühen Frühgeburtlichkeit bei Einlingen in Schädellage ein individuelles Entbindungsmanagement, das die maternale und fetale klinische Situation berücksichtigt und auch eine vaginalgeburt als Geburtsmodus in den klinischen Entscheidungsprozess einschließt [1].

Sondervotum SGGG

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 [2].

Zu 6.6 Applikation antenataler Steroide

In Bezug auf dieses Kapitel wird auf den SGGG Expertenbrief Nr. 56 Glucocorticoidtherapie zur antenatalen Lungenreife bei drohender Frühgeburt: Indikationen und Dosierung verwiesen. *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 6.2 Tokolyse

In Bezug auf tokolytische Medikamente sind in der Schweiz Beta-mimetika zur Tokolyse zugelassen und als Tokolytikum 1. Wahl einsetzbar, siehe auch den SGGG Expertenbrief Nr. 41 Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit. *Begründung:* Die Empfehlungen und die Praxis in der Schweiz divergieren von denjenigen in Deutschland [4].

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.

Das Sondervotum der OEGGG wird auch durch die SGGG übernommen.

Empfehlung 8.E63: Glukokortikoide sollten in 22 SSW nicht gegeben werden. In speziellen Fällen können sie in 23 SSW gegeben werden, wenn eine Frühgeburt in den nächsten 7 Tagen droht und nach Besprechung mit der Patientin durch Geburtshelfer*innen und Neonatolog*innen.

IV Leitlinie

6 Tertiäre Prävention

6.1 Bettruhe

Konsensbasiertes Statement 6.S25

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [5]

6.2 Tokolyse

Konsensbasierte Empfehlung 6.E22

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Tokolyse soll mit dem Ziel durchgeführt werden, die Schwangerschaft um mindestens 48 h zu verlängern. Dies ermöglicht

- die Applikation antenataler Steroide,
- den In-utero-Transfer in ein Perinatalzentrum mit neonatologischer Intensivstation.

6.2.1 Indikationen

Konsensbasierte Empfehlung 6.E23

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.S26

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.S27

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [6, 7]

6.2.2 Medikamente

Konsensbasierte Empfehlung 6.E24	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Aufgrund der im Vergleich zu anderen Tokolytika signifikant höheren Rate maternalen Nebenwirkungen (Betasympathomimetika) und der nicht evidenzbasiert nachgewiesenen tokolytischen Effizienz (Magnesiumsulfat) sollten die kontinuierliche intravenöse Applikation von Betasympathomimetika und Magnesiumsulfat nicht mehr zur Tokolyse eingesetzt werden.	

Betasympathomimetika weisen unter allen Tokolytika neben dem größten Überwachungsaufwand auch die höchste Rate maternaler (bis zu 80% kardiovaskulärer) und fetaler Nebenwirkungen auf [7]. Hinzu kommt das Problem des Lungenödems bei ca. 1/350 Anwendungen [8]. Sie sollten daher nicht mehr zur Tokolyse eingesetzt werden [9]. Die in Deutschland häufig praktizierte Bolustokolyse mit Fenoterol weist signifikant weniger maternale Nebenwirkungen auf als die kontinuierliche intravenöse.

Zu Magnesiumsulfat als Tokolytikum ist die Datenlage kontrovers. In Metaanalysen [6, 7] 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 [10], 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. Nach einer Metaanalyse aus 2019 ist die antenatale Gabe von Magnesiumsulfat (alle Indikationen) im Vergleich zu Placebo/keine Therapie mit keiner erhöhten Rate an perinatalen Todesfällen assoziiert [11]. In internationalen Leitlinien wird Magnesiumsulfat nicht mehr zur Tokolyse empfohlen [12–14].

Konsensbasierte Empfehlung 6.E25	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Unter Berücksichtigung der Effizienz und des Nebenwirkungsprofils sollten Kalziumantagonisten (Nifedipin), Oxytocinrezeptorantagonisten (Atosiban) und COX-Inhibitoren (Indometacin) trotz teilweise fehlender Zulassung vorzugsweise als Tokolytika verwendet werden.	
Literatur: [6, 7]	

6.2.3 Kombination mehrerer Tokolytika

Konsensbasierte Empfehlung 6.E26	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Kombination von Tokolytika sollte nach derzeitiger Datenlage im Hinblick auf die im Vergleich zur Anwendung eines Tokolytikums signifikant erhöhte Rate an maternalen Nebenwirkungen bei nicht nachgewiesener Steigerung der Effizienz unterbleiben.	
Literatur: [8, 15]	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E27	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Kombination von Tokolytika mit oralem/vaginalem Progesteron zur adjunktiven Tokolyse sollte derzeit aufgrund der unzureichenden Studienlage nicht erfolgen.	
Literatur: [16]	

6.2.4 Tokolyse bei extremer Frühgeburt, Mehrlingen und intrauteriner Wachstumsrestriktion

Konsensbasiertes Statement 6.S28	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Für den Einsatz von Tokolytika zur Wehenhemmung bei Frühgeburt an der Grenze zur Lebensfähigkeit, Mehrlingen und intrauteriner Wachstumsrestriktion fehlt die Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien. Ihr Einsatz ist eine Einzelfallentscheidung, die im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung getroffen werden sollte.	
Literatur: [17, 18]	

6.2.5 Dauertokolyse

Konsensbasierte Empfehlung 6.E28	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Die Dauer- oder Erhaltungstokolyse (mehrheitlich definiert als Tokolyse > 48 h) sollte nach derzeitigem Kenntnisstand zur Senkung der Frühgeburtenrate sowie der neonatalen Morbidität und Mortalität nicht eingesetzt werden.	
Literatur: [19–23]	

Sie kann in Einzelfällen im Konsens mit der Schwangeren erwogen werden.

6.3 Progesteron als Erhaltungstokolyse

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

Eine 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) [24].

6.5 Antibiotikagabe bei vorzeitiger Wehentätigkeit

Konsensbasierte Empfehlung 6.E30

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

Es liegen mittlerweile zahlreiche prospektiv randomisierte Studien vor, die den Effekt einer Antibiotikagabe auf die Frühgeburtenrate und perinatale Morbidität bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase untersucht haben. Wie eine Metaanalyse aus 2013 allerdings zeigte, ließ sich durch diese Intervention keine Verbesserung in den genannten Parametern erreichen [25].

Neuere Untersuchungen überprüfen die Wertigkeit einer amniozentesegeführten Antibiotikatherapie in dieser Konstellation. Bis zur Publikation valider Ergebnisse sollten Antibiotika in diesem Zusammenhang nicht eingesetzt werden, da neben einer möglichen Verkürzung der Schwangerschaftsdauer auch weitere schwerwiegende Nebenwirkungen wie die Selektion therapieresistenter Keime, die Induktion einer vaginalen Dysbiose, gastrointestinale Beschwerden etc. in Betracht gezogen werden müssen [26, 27]. Davon ausgenommen sind natürlich Patientinnen, bei denen eine klinische Beschwerdesymptomatik vorliegt.

6.6 Applikation antenataler Steroide

6.6.1 Applikation und Dosierung

Konsensbasierte Empfehlung 6.E31

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit unmittelbar drohender Frühgeburt vor 34 + 0 SSW soll die Applikation antenataler Steroide mit 2 × 12 mg Betamethason i. m. im Abstand von 24 h erfolgen (alternativ Dexamethason, 4 × 6 mg i. m. alle 12 h).	
Literatur: [28]	

6.6.2 Ab welcher Schwangerschaftswoche?

Konsensbasierte Empfehlung 6.E32

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

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse konnte 8 nicht randomisierte Studien zu diesem Thema detektieren [29]. Der Einfluss einer einmaligen Gabe von Kortikosteroiden in 22 + 0 bis 23 + 6 SSW auf die neonatale Mortalität und Morbidität ist in ► **Tab. 5** und **6** dargestellt.

► **Tab. 5** Effekte antenataler Steroide auf das Outcome von Kinder zwischen 22 + 0 und 22 + 6 SSW (Daten aus: [29]).

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

► **Tab. 6** Effekte antenataler Steroide auf das Outcome von Kinder zwischen 23 + 0 und 23 + 6 SSW (Daten aus: [29]).

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

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

6.6.3 Wiederholte Gabe antenataler Steroide

Konsensbasierte Empfehlung 6.E33

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

Literatur: [30]

6.6.4 Timing der Applikation antenataler Steroide

Konsensbasiertes Statement 6.S29

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

Literatur: [31–33]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E34

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, die eine vaginalsonografisch gemessene Zervixlänge > 30 mm oder von 15–30 mm aufweisen und zusätzlich negativ für Fibronectin, 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.

Literatur: [34, 35]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E35

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Noch viel geringer scheint das Frühgeburtsrisiko für *asymptomatische* Patientinnen mit kurzer Zervixlänge zu sein. So entband in einer retrospektiven Untersuchung, die 126 asymptomatische Patientinnen mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm zwischen 23 und 28 SSW einschloss, keine Patientin innerhalb von 7 Tagen und lediglich eine innerhalb von 14 Tagen. Ihre Zervixlänge betrug weniger als 10 mm [36]. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in nachfolgender Abbildung dargestellt (► **Abb. 1**).

Diese Daten werden durch eine weitere retrospektive Studie gestützt, in die 367 weitestgehend asymptomatische Frauen – Druck oder Ziehen im Unterbauch, vaginales Spotting galten nicht als Ausschlusskriterien – mit einer Zervixlänge von weniger als 25 mm zwischen 24 und 34 SSW einfließen. Lediglich 2 dieser Patientinnen entbanden innerhalb von 7 Tagen [37].

In diesem Zusammenhang wurde in einer retrospektiven Analyse auch der Nutzen eines Fibronectintests bei asymptomatischen Patientinnen untersucht, deren Zervixlänge zwischen 22 und 32 SSW weniger als 10 mm betrug, im Vergleich zu denen mit einer Zervixlänge zwischen 11 und 25 mm. Der negative Vorhersagewert für eine Geburt innerhalb von 7 oder innerhalb von 14 Tagen betrug in beiden Gruppen 100% und lag für eine Frühgeburt vor 34 SSW immer noch bei fast 90% [38]. Eine weitere retrospektive Studie zeigt nahezu identische Ergebnisse [39] (► **Tab. 7**).

Konsensbasierte Empfehlung 6.E36

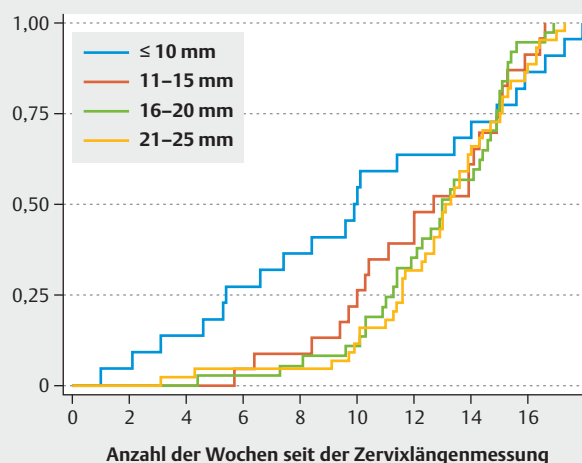
Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [40]

Wahrscheinlichkeit einer Entbindung vs. Zeitspanne seit der Messung der Zervixlänge



► **Abb. 1** Wahrscheinlichkeit einer Entbindung bei asymptomatischen Patientinnen mit einer gemessenen Zervixlänge von weniger als 25 mm zwischen 23 und 28 SSW [36]. [rerif]

► **Tab. 7** Fibronectintest zur Vorhersage einer Frühgeburt bei asymptomatischen Patientinnen zwischen 22 und 32 SSW (Daten aus: [38]).

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)
CL < 10 mm (n = 40)				
Geburt < 7 Tage	100	64,9	18,6	100
Geburt < 14 Tage	100	66,7	25	100
Geburt < 34 SSW	80	73,9	57,1	89,5
Geburt < 37 SSW	58,8	73,9	62,5	70,8
CL 11–25 mm (n = 77)				
Geburt < 7 Tage	100	78	5,8	100
Geburt < 14 Tage	100	73,2	11,8	100
Geburt < 34 SSW	58,3	84,7	50	88,6
Geburt < 37 SSW	35,7	84,7	58,8	68,4

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

6.6.5 Applikation antenataler Steroide bei später Frühgeburt

Konsensbasierte Empfehlung 6.E37

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Auf eine Applikation antenataler Steroide bei Patientinnen mit drohender Frühgeburt zwischen 34 + 0 und 36 + 5 SSW sollte derzeit verzichtet werden, da bisher keine Untersuchungen zur 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 [41]. Auch im ASTECS-Trial, in dem Müttern mit elektiver Sectio am Termin antenatal 2 × 12 mg Betamethason appliziert wurde, konnte eine signifikante Reduktion des RDS (Respiratory Distress Syndrome) bei den geborenen Kindern beobachtet werden [42]. 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 eingeordnet wurden [43]. 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 Notfall-Zerklage

Konsensbasierte Empfehlung 6.E38	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei mehr als 1 cm eröffnetem Muttermund vor 24 + 0 SSW in Einlingschwangerschaften kann die Anlage einer Notfall-Zerklage erwogen werden mit dem Ziel, eine signifikante Prolongation der Schwangerschaft zu erreichen.	
Literatur: [44 – 46]	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E39	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen mit Notfall-Zerklage sollten perioperativ Indometacin und Antibiotika erhalten.	
Literatur: [47]	

6.8 Neuroprotektion

Konsensbasiertes Statement 6.S30	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die typische Hirnschädigung des unreifen Neugeborenen ist die peri-/intraventrikuläre Hirnblutung (PIVH) und die periventriculäre Leukomalazie (PVL)/diffuse Schädigung der weißen Hirnsubstanz.	
Literatur: [48]	

6.8.1 Magnesium

Konsensbasierte Empfehlung 6.E40	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Steht bei Patientinnen eine Frühgeburt < 32 SSW unmittelbar bevor, kann die intravenöse Applikation von Magnesium zur fetalen Neuroprotektion erwogen werden.	
Literatur: [49, 50]	

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.E41	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei frühgeborenen Kindern sollte spät abgenabelt werden. Bei Kindern < 28 SSW soll die Nabelschnur nicht ausgestrichen werden.	
Literatur: [51, 52]	

6.9 Entbindung

6.9.1 Entbindung in Abhängigkeit von der Kindslage

Konsensbasierte Empfehlung 6.E42	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Evidenz aus prospektiv randomisierten Studien zum Entbindungsmodus bei Frühgeburt ist unzureichend. Bei Schwangeren < 30 + 0 SSW kann im Falle einer Schädellage bei individueller Risiko-Nutzen-Abwägung eine Sectio caesarea erwogen werden.	

Konsensbasiertes Statement 6.S31	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Es gibt derzeit keine Hinweise dafür, dass bei Frauen mit Einlingschwangerschaft in Schädellage und drohender Frühgeburt ab 30 + 0 SSW die alleine aufgrund des Gestationsalters indizierte Sectio caesarea die neonatale Mortalität/Morbidität reduziert.	
Literatur: [53 – 55]	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E43	
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.	
Literatur: [56]	

6.9.2 Sectio caesarea per Uteruslängsschnitt

Konsensbasierte Empfehlung 6.E44	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Insbesondere im Falle einer extremen Frühgeburt kann ein Uteruslängsschnitt im Einzelfall vorteilhaft sein, um das Kind möglichst schonend zu entwickeln.	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E45	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Aufgrund des erhöhten Risikos für eine Uterusruptur soll bei Z. n. Sectio mit Uteruslängsschnitt bei allen folgenden Geburten eine primäre Re-Sectio empfohlen werden.	
Literatur: [57, 58]	

6.9.3 Vaginal operative Entbindung

Konsensbasierte Empfehlung 6.E46	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Aufgrund des erhöhten Risikos für eine intraventrikuläre Hirnblutung sollte unterhalb von 34 + 0 SSW eine Kindsentwicklung per Vakuumextraktion unterlassen werden.	
Literatur: [59]	

6.9.4 Fetalblut-Analyse

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

6.9.5 Antibiotikaphylaxe bei B-Streptokokken

Konsensbasierte Empfehlung 6.E48	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ist bei einer Frühgeburt der GBS-Status positiv oder unbekannt, soll eine subpartale Antibiotikaphylaxe durchgeführt werden.	
Literatur: [60]	

6.9.6 Zusammenarbeit mit Neonatologie

Konsensbasierte Empfehlung 6.E49	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ein Pädiater/Neonatologe soll frühzeitig in die Behandlung und Beratung bei drohender Frühgeburt einbezogen werden.	
Literatur: [61 – 63]	

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 HBs-Ag-Status, die Blutgruppe, der CMV-Antikörperstatus (bis 32 SSW), Befunde der Pränataldiagnostik sowie die Ergebnisse des mikrobiologischen Screenings Schwangerer mit drohender Frühgeburt auf GBS (Gruppe-B-Streptokokken), MRSA (multiresistenter Staphylococcus aureus), MRGN (multi-resistente gramnegative Bakterien) und von der Wiederholung des Screenings bei Prolongation der Schwangerschaft.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E50	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Im Falle einer Frühgeburt (< 35 + 0 SSW) soll ein neonatologisch erfahrener Arzt anwesend sein und das Neugeborene unmittelbar versorgen. Bei drohenden Frühgeburten < 32 + 0 SSW und/oder einem Schätz-/Geburtsgewicht < 1500 g soll ein Facharzt mit der Schwerpunktbezeichnung „Neonatalogie“ in Rufbereitschaft verfügbar sein.	
Literatur: [64]	

6.9.7 Sterbebegleitung

Konsensbasiertes Statement 6.S32	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Für Palliativversorgung und Sterbebegleitung in der Perinatalphase ist für verstorbene bzw. im Sterbeprozess befindliche Neugeborene und ihre Familie speziell geschultes Personal hinzu zu ziehen. Die Sterbebegleitung gehört zu den Ausbildungsinhalten in der Perinatalogie. Die würdevolle Sterbebegleitung ist nach den Grundsätzen der Bundesärztekammer eine zentrale, nicht zu delegierende ärztliche Aufgabe.	
Literatur: [65 – 67]	

7 Besonderheiten bei Gemini und höhergradigen Mehrlingen

7.1 Epidemiologie und Ätiologie

Konsensbasiertes Statement 7.S33	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Mehrlingsschwangere haben ein signifikant erhöhtes Frühgeburtsrisiko.	
Literatur: [68, 69]	

7.2 Prävention

7.2.1 Progesteron

Konsensbasierte Empfehlung 7.E51	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Nur aufgrund des Vorliegens einer Zwillingschwangerschaft sollen Frauen kein Progesteron zur Prävention einer Frühgeburt erhalten.	
Literatur: [70, 71]	

Konsensbasiertes Statement 7.S34	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit Zwillingschwangerschaft, deren vaginalsonografisch gemessene Zervixlänge vor 24 + 0 SSW $\leq$ 25 mm beträgt, liegt keine ausreichende Datenlage vor, um eine Empfehlung zur Progesteron-Applikation aussprechen zu können.	

Eine Metaanalyse individueller Patientendaten (Individual Patient Data Meta-Analysis, IPDMA) von Romero et al. aus dem Jahr 2017 mit 6 Studien, welche die Gabe von vaginalem Progesteron gegen Placebo oder keine Behandlung bei $n = 303$ asymptomatischen Zwillingschwangerschaften mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm im

2. Trimenon 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]), eines Geburtsgewichtes < 1500 g (RR 0,53 [95%-KI 0,35–0,80]) [72]. In dieser Metaanalyse ist die Studie von El-Refaie, die Progesteron in einer täglichen Dosis von 400 mg einsetzte, mit 70,4% gewichtet [73]. Diese Studie wurde inzwischen vom Journal zurückgezogen, da es für die Arbeit keine Zustimmung einer Ethikkommission gab und erhebliche Bedenken hinsichtlich der Validität und Integrität der Daten bestehen. Somit sind die Aussagen der o.g. Metaanalyse vom Romero et al. mit hoher Unsicherheit zu bewerten.

7.2.2 Zerklage

Konsensbasierte Empfehlung 7.E52	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Zwillingschwangeren sollte keine primäre Zerklage angelegt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 7.E53	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Zwillingschwangeren, deren Zervixlänge vor 24 + 0 SSW weniger als 15 mm beträgt, kann die Anlage einer sekundären Zerklage erwogen werden.	

In einer Metaanalyse aus 2021, die 1211 Frauen aus 16 Studien mit Zwillingschwangerschaft untersuchte, konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit Zwillingschwangerschaft, deren Zervixlänge weniger als 15 mm betrug, durch die Anlage einer Zerklage die Frühgeburtenrate < 34 SSW signifikant reduziert (RR 0,57; 95%-KI 0,43–0,75) und die Schwangerschaftsdauer gegenüber der Kontrollgruppe um fast 4 Wochen verlängert wurde (95%-KI 2,19–5,59) [74].

7.2.3 Zervixpessar bei verkürzter Zervixlänge

Konsensbasierte Empfehlung 7.E54	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit Zwillingschwangerschaft, deren vaginalsonografisch gemessene Zervixlänge vor 24 + 0 SSW ≤ 25 mm beträgt, sollte die Anlage eines Zervixpessars im Einzelfall erfolgen.	
Literatur: [75–80]	

7.2.4 Zervixpessar nach vorzeitiger Wehentätigkeit und verkürzter Zervixlänge

Konsensbasiertes Statement 7.S35	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Es gibt Hinweise aus einer prospektiv randomisierten Studie, dass bei Zwillingschwangeren 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.	
Literatur: [81]	

7.2.5 Notfall-Zerklage

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

In einer prospektiv randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine Notfall-Zerklage bei Frauen mit Zwillingschwangerschaft und geöffnetem Muttermund die Frühgeburtenrate < 34 SSW (RR 0,71; 95%-KI 0,52–0,96) sowie die perinatale Mortalität (6/34 [17,6%] vs. 20/26 [77%]; RR 0,22, 95%-KI 0,1–0,5) gesenkt und das Zeitintervall von der Diagnose der Muttermund-eröffnung bis zur Geburt (8,3 ± 5,8 vs. 2,9 ± 3,0 Wochen) signifikant verlängert wird [82].

8 Früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM)

8.1 Prävalenz und Ätiologie

Konsensbasiertes Statement 8.S36	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ein früher vorzeitiger Blasensprung (Blasensprung vor 37 + 0 SSW) betrifft ca. 3 % aller Schwangeren: 0,5 % vor 27 SSW, 1 % zwischen 27 und 34 SSW sowie 1 % zwischen 34 und 37 SSW.	
Literatur: [83]	

8.2 Risikofaktoren

Konsensbasiertes Statement 8.S37	
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.	
Literatur: [84–92]	

8.3 Diagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 8.E56	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Diagnose eines PPROM lässt sich in den meisten Fällen durch eine Speculumuntersuchung stellen. Bei Unsicherheiten sollen biochemische Testverfahren eingesetzt werden.	
Literatur: [93, 94]	

Konsensbasierte Empfehlung 8.E57	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit PPROM soll auf eine digitale Untersuchung verzichtet werden.	
Literatur: [95, 96]	

8.4 Latenzzeit

Konsensbasiertes Statement 8.S38	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Über 50 % aller Patientinnen mit PPROM werden nach einer Woche entbunden.	
Literatur: [97, 98]	

8.5 Maternale und fetale Risiken

Konsensbasiertes Statement 8.S39	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit PPROM besteht die Gefahr der klinischen Infektion. Weitere Risiken sind die Plazentalösung und der Nabelschnurvorfall.	
Literatur: [99 – 104]	

8.6 Triple I

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

8.7 Maternale und fetale Risiken bei Triple I

Konsensbasiertes Statement 8.S41	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die maternalen Risiken bei einem Triple I umfassen neben einer Sepsis uterine Dysfunktion mit der Gefahr des Geburtsstillstandes und der postpartalen Atonie. Im Falle einer Sectio caesarea drohen Wundinfektionen, Endomyometritis, Thrombophlebitis und pelvine Abszessbildung.	
Literatur: [106 – 111]	

► Tab. 8 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: ▪ 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 [105].

Konsensbasiertes Statement 8.S42	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Fetus kann im Rahmen eines Triple I ein Inflammatory-Response-Syndrom entwickeln. Postnatal sind die betroffenen Kinder dem hohen Risiko einer Sepsis ausgesetzt.	
Literatur: [112, 113]	

8.8 Klinisches Management bei PPROM < 22 SSW

Konsensbasierte Empfehlung 8.E58	
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.	
Literatur: [114 – 116]	

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

Da nahezu alle Studien zur antibiotischen Therapie bei Blasenprung 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 aufsteigenden Infektion in eine Sepsis zu geraten, lässt eine Antibiose ratsam erscheinen [117]. Eingesetzt werden kann das gleiche Regime, das zum Vorgehen bei PPROM zwischen (22 + 0) 24 + 0–33 + 6 SSW beschrieben wird.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E60

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

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

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

Konsensbasierte Empfehlung 8.E61

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

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

8.9.1 Exspektatives Vorgehen

Konsensbasierte Empfehlung 8.E62

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

Falls keine unmittelbare Gefahr für Mutter und Kind besteht, soll bei einem PPROM zwischen 22 + 0 und 23 + 6 SSW, falls eine Maximaltherapie gewünscht wird, oder zwischen 24 + 0 und 33 + 6 SSW zunächst ein exspektatives Vorgehen erwogen werden.

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 [118]. Eine aufsteigende Infektion mit Chorioamnionitis, vorzeitige Plazentalösung, pathologisches CTG (Kardiotokogramm) oder ein hohes Risiko oder das Vorhandensein eines Nabelschnurvorfalles sind Indikationen für eine sofortige Entbindung. Ansonsten ist ein exspektatives Vorgehen derzeit internationaler Standard [119].

8.9.2 Applikation antenataler Steroide

Konsensbasierte Empfehlung 8.E63

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

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

8.9.3 Antibiotikagabe

Konsensbasierte Empfehlung 8.E64

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

Bei Patientinnen mit PPROM zwischen 22 + 0 und 33 + 6 SSW soll eine Antibiotikatherapie erfolgen.*

* Das Vorgehen unter 22 + 0 SSW sowie zwischen 34 + 0 und 36 + 6 SSW ist in 8.E59 bzw. in 8.E70 beschrieben.

Literatur: [120]

Konsensbasierte Empfehlung 8.E65

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 orale Gabe von Azithromycin* zu Beginn. Die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure soll vermieden werden.

* Es gibt keine klare Empfehlung zur Azithromyindosierung und -dauer. Eine häufig verwendete Dosierung ist die Einzelgabe von 1 g am ersten Tag. In der Fachinformation für Azithromycin ist jedoch die empfohlene Gesamtdosis mit 1,5 g in einem 3-Tage-Therapieschema (3 × 500 mg) oder 5-Tage-Therapieschema angegeben, um genügend Effektivität zu erzielen. Leider liegen bisher keine prospektiv randomisierten Untersuchungen zur Azithromyindosierung- bzw. -dauer vor. Eine retrospektive Analyse von 4 verschiedenen Antibiotikaregimen (Azithromycin 1 g Einzeldosis, Azithromycin über 5 d, Azithromycin über 7 d und Erythromycin über 7 d) zusätzlich zum üblichen Ampicillin 2 d i. v., gefolgt von 5 d Amoxicillin oral zeigte keinen Unterschied bezüglich Latenzzeit und Rate an Chorioamnionitis. Jedoch hatten die Frühgeborenen in der 5-Tage-Azithromyingrouppe eine höhere Rate an RDS (44 %) vs. Azithromycin-Einzeldosis (29 %) vs. Erythromyingrouppe (29 %) [121].

Literatur: [97, 119, 120]

8.9.4 Tokolyse

Konsensbasiertes Statement 8.S43

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

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

Literatur: [122]

Sie kann bei vorzeitigen Wehen bis zum Abschluss der fetalen Lungenreife erwogen werden (Einzelfallentscheidung).

8.9.5 Neuroprotektion

siehe 6.8.1.

8.9.6 Maternale und fetale Überwachung

Konsensbasierte Empfehlung 8.E66	
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 maternale Leukozyten > 15000/μl oder purulenter Fluor aus dem Muttermund.	

Schwangere mit frühem vorzeitigem Blasensprung sollten routinemäßig auf Infektionszeichen hin untersucht werden. Hierzu gehören die oben genannten klinischen Parameter, aber auch Symptome wie schmerzhafter Uterus, uterine Kontraktionen, mütterlicher Blutdruck und Herzfrequenz [105]. Darüber hinaus sollen zumindest tägliche Kontrollen des Blutbildes und des CRPs (C-reaktives Protein) erfolgen. Allerdings ist der Nutzen täglicher Laborkontrollen umstritten [123]. Kunze et al. beschrieben für eine Kombination aus maternalem Fieber, CRP und Leukozyten zur Prädiktion eines FIRS (Fetal Inflammatory Response Syndrome) eine AUC (Area Under the Curve) von lediglich 0,66 [124]. 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% [125].

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 Fruchtwassermenge) sind geeignete Prädiktoren für eine intrauterine Infektion (CTG: Sensitivität 39%; biophysikalisches Profil: 25%) [104].

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 [126]. Die Doppler-Sonografie hat bei vorzeitigem Blasensprung keine nachgewiesenen Vorteile [127].

Konsensbasiertes Statement 8.S44	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Einsatz einer Amniozentese zur Diagnose eines Triple I ist nur in Ausnahmefällen sinnvoll, z. B. bei unklarem maternalem Infektionsherd.	
Literatur: [128]	

Konsensbasiertes Statement 8.S45	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Prädiktion eines Triple I mittels im Vaginalsekret gemessener biochemischer Parameter ist nach heutigem Kenntnisstand nicht sinnvoll.	
Literatur: [124, 129]	

8.9.7 Amnioninfusion

Konsensbasiertes Statement 8.S46	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Stellenwert einer Amnioninfusion bei PPROM kann nach aktueller Datenlage nicht ausreichend beurteilt werden.	
Literatur: [130, 131]	

8.9.8 Antibiotikaphylaxe bei B-Streptokokken

Siehe Empfehlungen zur GBS-Prophylaxe.

8.9.9 Entbindung

Konsensbasierte Empfehlung 8.E67	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit PPROM zwischen 22 und 23 + 6 SSW, falls eine Maximaltherapie gewünscht wird, oder zwischen 24 + 0 und 33 + 6 SSW kann ab 34 + 0 SSW eine Entbindung oder ein exspektatives Vorgehen erwogen werden. Indikationen für eine sofortige Entbindung unabhängig vom Schwangerschaftsalter sind ein Triple I (V. a. oder bestätigt), vorzeitige Plazentalösung, pathologisches CTG oder ein hohes Risiko für oder das Vorhandensein eines Nabelschnurvorfalles.	
Literatur: [118, 119]	

Konsensbasierte Empfehlung 8.E68	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Patientinnen mit einem Triple I (V. a. oder bestätigt) sollen eine Antibiotikatherapie erhalten und unmittelbar entbunden werden.	

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

Konsensbasierte Empfehlung 6.E69	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Im Falle eines frühen vorzeitigen Blasensprungs zwischen 34 + 0 und 36 + 6 SSW sollte, falls keine Kontraindikationen bestehen, alternativ zur zeitnahen Entbindung ein exspektatives Vorgehen angeboten werden mit dem Ziel, die Schwangerschaft bis 37 + 0 SSW zu prolongieren.	

Im Rahmen des PPROMT-Trial wurden in den Jahren 2004 bis 2013 1839 Frauen zwischen 34 + 0 und 36 + 6 SSW rekrutiert, die einen vorzeitigen Blasensprung hatten (PPROM) [132]. 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 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 Sektio- rate war im Vergleich zur Geburtseinleitung signifikant niedriger [132].

Die Ergebnisse des PPROMT-Trial werden durch den PPROMEXIL- und PPROMEXIL-2-Trial gestützt [133, 134]. 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%; $p = 0,04$) [135]. 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 [118]. Auch eine Patient-Level-Metaanalyse kommt zu ähnlichen Ergebnissen [136].

Konsensbasierte Empfehlung 8.E70

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.E71

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Neben der Sorge vor den z. T. schwer abschätzbaren gesundheitlichen Folgen einer Frühgeburt werden auch die therapeutischen Maßnahmen mit Immobilisierung, Wehenhemmung und Kortisongabe stressvoll erlebt. Bei Zusatzbelastungen (früheres Verlusterlebnis, psychische Vorerkrankungen, Partnerschaftsprobleme etc.) finden sich dann gehäuft Ängste und Depressionen [137–139]. Gerade auch bei großen Familien stellt die Hospitalisierung der Mutter das familiäre System unter großen organisatorischen Druck.

Zur Erfassung von psychischen, aber auch sozialen Belastungsfaktoren bieten sich verschiedene psychometrische Testverfahren an, z. B. HADS, Babyotse Plus Screeningbogen etc. [140].

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“ [141] 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 [142].

Als besonders hilfreich hat sich dabei das Programm Babyotse erwiesen, das eine Systematisierung der Überleitung von Familien aus dem Gesundheitssystem heraus in das Netz der Frühen Hilfen und andere soziale Sicherungssysteme verfolgt. Kern ist die Lotsenfunktion zum Finden und Nutzen der passenden Einrichtungen aus der Vielzahl der Angebote vor Ort.

Alle diesen Maßnahmen verstehen sich als zusätzliches Angebot zur fürsorglichen Begleitung der Patientin und ihrer Angehörigen durch die betreuende Hebamme.

10 Beratung nach vorangegangener spontaner Frühgeburt

Konsensbasierte Empfehlung 10.E72

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach einer spontanen Frühgeburt sollen die betroffenen Eltern vom betreuenden geburtshilflichen Team über das Wiederholungsrisiko in einer Folgeschwangerschaft und die Möglichkeiten der primären Prävention aufgeklärt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 10.E73

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Schwangere nach vorangegangener spontaner Frühgeburt soll über die Möglichkeiten der primären und sekundären Prävention beraten werden.

Als Beratungsgrundlage kann hier die Patientenleitlinie „Frühgeburt: Was Sie als werdende Eltern wissen sollten“ sehr hilfreich sein [143].

Interessenkonflikt

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

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. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 1212–1216
- [2] Swiss-Paediatrics. Accessed April 03, 2020 at: http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol23/n1/pdf/10-12_0.pdf
- [3] SGGG. Lungenreifungsinduktion bei drohender Frühgeburt. Accessed April 03, 2020 at: https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/56_Lungenreifungsinduktion_bei_drohender_Fruehgeburt.pdf
- [4] SGGG. SGGG Expertenbrief Tokolyse. Accessed April 07, 2020 at: https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/41_Tokolyse_2013.pdf
- [5] Lauder J, Sciscione A, Biggio J et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #50: The role of activity restriction in obstetric management: (Replaces Consult Number 33, August 2014). *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: B2–B10
- [6] Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR et al. Tocolytic therapy: A meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 585–594
- [7] Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e6226
- [8] 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
- [9] 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
- [10] Crowther CA, Brown J, McKinlay CJD et al. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD001060
- [11] Shepherd E, Salam RA, Manhas D et al. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019; 16: e1002988
- [12] [Anonymous]. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e155–e164
- [13] 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
- [14] 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
- [15] Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T et al. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (7): CD006169
- [16] 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
- [17] 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
- [18] Morfaw F, Fundoh M, Bartoszko J et al. Using tocolysis in pregnant women with symptomatic placenta praevia does not significantly improve prenatal, perinatal, neonatal and maternal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2018; 7: 249
- [19] Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012: CD003927
- [20] 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
- [21] 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
- [22] Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD000940
- [23] Stelzl P, Kehl S, Rath W. Maintenance tocolysis: a reappraisal of clinical evidence. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300: 1189–1199
- [24] Wood S, Rabi Y, Tang S et al. Progesterone in women with arrested preterm labor, a report of a randomised clinical trial and updated meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 258
- [25] Flenady V, Hawley G, Stock OM et al. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD000246
- [26] Yoneda S, Shiozaki A, Yoneda N et al. Antibiotic Therapy Increases the Risk of Preterm Birth in Preterm Labor without Intra-Amniotic Microbes, but may Prolong the Gestation Period in Preterm Labor with Microbes, Evaluated by Rapid and High-Sensitive PCR System. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75: 440–450
- [27] Subtil D, Brabant G, Tilloy E et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 2171–2179
- [28] McGoldrick E, Stewart F, Parker R et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; (12): CD004454
- [29] Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids for neonates born before 25 Weeks-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0176090
- [30] Zephyrin LC, Hong KN, Wapner RJ et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Gestational age-specific risks vs. benefits of multicourse antenatal corticosteroids for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 330.e1–330.e7
- [31] Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515–525
- [32] 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
- [33] Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD004454
- [34] 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
- [35] Melchor JC, Khalil A, Wing D et al. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 442–451
- [36] Guleren M, Divon MY, Krantz D et al. The risk of spontaneous preterm birth in asymptomatic women with a short cervix (≤ 25 mm) at 23–28 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2: 100059
- [37] Richards DS, Wong LF, Esplin MS et al. Anticipatory Corticosteroid Administration to Asymptomatic Women with a Short Cervix. *Am J Perinatol* 2018; 35: 397–404
- [38] Zork N, Guleren M, Mardy A et al. The utility of fetal fibronectin in asymptomatic singleton and twin pregnancies with a cervical length ≤ 10 mm. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33: 2865–2871

- [39] Magro-Malosso E, Seravalli V, Cozzolino M et al. Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin in symptomatic and asymptomatic women with cervical length ≤ 20 mm. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 294–297
- [40] 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
- [41] GyamfiBannerman C, Thom EA, Blackwell SC et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016; 374: 1311–1320
- [42] 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
- [43] 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
- [44] Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G et al. Physical Examination-Indicated Cerclage. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 125–135
- [45] Namouz S, Porat S, Okun N et al. Emergency cerclage: literature review. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68: 379–388
- [46] Chatzakis C, Efthymiou A, Sotiriadis A et al. Emergency cerclage in singleton pregnancies with painless cervical dilatation: A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 1444–1457
- [47] 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
- [48] Volpe J. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995
- [49] 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
- [50] 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
- [51] Katheria A, Reister F, Essers J et al. Association of Umbilical Cord Milking vs. Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *JAMA* 2019; 322: 1877–1886
- [52] Jasani B, Torgalkar R, Ye XY et al. Association of Umbilical Cord Management Strategies With Outcomes of Preterm Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021; 175: e210102
- [53] Jarde A, Feng YY, Viaje KA et al. Vaginal birth vs. caesarean section for extremely preterm vertex infants: a systematic review and meta-analyses. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 301: 447–458
- [54] Gaudineau A, Lorthé E, Quere M et al. Planned delivery route and outcomes of cephalic singletons born spontaneously at 24–31 weeks' gestation: The EPIPAGE-2 cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 1682–1690
- [55] Wolf HT, Weber T, Schmidt S et al. Mode of delivery and adverse short- and long-term outcomes in vertex-presenting very preterm born infants: a European population-based prospective cohort study. *J Perinat Med* 2021; 49: 923–931
- [56] 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
- [57] 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
- [58] 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
- [59] 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
- [60] S2k-Leitlinie Sepsis bei Neugeborenen – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B, Prophylaxe. Accessed December 03, 2018 at: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-020.html>
- [61] RKI. Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Accessed April 28, 2019 at: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Neo_Rili.pdf?__blob=publicationFile
- [62] RKI. Ergänzende Empfehlung (2011) zur „Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g“ (2007). Accessed April 28, 2019 at: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/02_12.pdf?__blob=publicationFile
- [63] RKI. Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisierungsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Accessed April 28, 2019 at: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/42_13.pdf?__blob=publicationFile
- [64] GBA. 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 SGB V in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V. Accessed April 28, 2019 at: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1487/QFR-RL_2017-10-19_iK-2018-01-01.pdf
- [65] Destatis. Todesursachen. Accessed April 28, 2019 at: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>
- [66] Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V. Leitsätze für Palliativversorgung und Trauerbegleitung in der Peri- und Neonatologie. Accessed April 28, 2019 at: <https://www.fruehgeborene.de/fuer-fachleute/palliativversorgung-und-trauerbegleitung>
- [67] Bundesärztekammer. Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. Deutsches Ärzteblatt: Ausgabe A, Praxis-Ausgabe: niedergelassene Ärzte. 2011; 108 (7). Accessed April 28, 2019 at: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Sterbebegleitung_17022011.pdf
- [68] IQTIG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. Accessed August 28, 2019 at: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEbH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf
- [69] AQUA – Institut. 16-1 Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. Accessed October 12, 2021 at: https://sqq.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GEbH_2014.pdf
- [70] Dodd JM, Grivell RM, O'Brien CM et al. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (10): CD012024
- [71] EPPPIC-Collaborative. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet* 2021; 397: 1183–1194
- [72] 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
- [73] 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

- [74] Li C, Shen J, Hua K. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 543–557. e1
- [75] 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
- [76] 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
- [77] Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 3.e1–3.e9
- [78] 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
- [79] Dang VQ, Nguyen LK, Pham TD et al. Pessary Compared With Vaginal Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Women With Twin Pregnancies and Cervical Length Less Than 38 mm: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2019; 133: 459–467
- [80] Norman JE, Norrie J, MacLennan G et al. Evaluation of the Arabin cervical pessary for prevention of preterm birth in women with a twin pregnancy and short cervix (STOPPIT-2): An open-label randomised trial and updated meta-analysis. *PLoS Med* 2021; 18: e1003506
- [81] 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
- [82] Roman A, Zork N, Haeri S et al. Physical examination-indicated cerclage in twin pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: 902.e1–902.e11
- [83] van der Heyden JL. Preterm prelabor rupture of membranes: different gestational ages, different problems, Thesis 2014
- [84] 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
- [85] IQTiG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020 Geburtshilfe. Accessed November 13, 2021 at: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/16n1gebh/QSKH_16n1-GBH_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf
- [86] Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1737–1742
- [87] Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 590–596
- [88] Murphy DJ. Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 773–789
- [89] Yi SW, Han YJ, Ohrr H. Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small-for-gestational-age birth in Korean women. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 337–342
- [90] Schummers L, Hutcheon JA, Hernandez-Diaz S et al. Association of Short Interpregnancy Interval With Pregnancy Outcomes According to Maternal Age. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 1661–1670
- [91] Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019; 322: 632–641
- [92] Wetzka S, Gallwas J, Hasbargen U et al. Einfluss von Konisation auf die Frühgeburtenrate und das perinatale Outcome: Eine retrospektive Analyse der Daten zur externen stationären Qualitätssicherung für die Erfassungsjahre 2009–2014. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 236–237
- [93] 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
- [94] 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
- [95] 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
- [96] 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
- [97] 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
- [98] 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
- [99] Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 539–545
- [100] Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 471–479
- [101] 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
- [102] 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
- [103] Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD et al.; Canadian Neonatal Network. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 372.e1–372.e6
- [104] 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
- [105] 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
- [106] 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
- [107] 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
- [108] 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
- [109] Gibbs RS, Blanco JD, St. Clair PJ et al. Mycoplasma hominis and intrauterine infection in late pregnancy. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 303–306
- [110] 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

- [111] Hauth JC, Gilstrap LC, Hankins GDV et al. Term maternal and neonatal complications of acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 59–62
- [112] Gomez R, Romero R, Ghezzi F et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194–202
- [113] 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
- [114] 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
- [115] 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
- [116] Blott M, Greenough A. Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1146–1150
- [117] Obstetric-Care-Consensus. Obstetric Care Consensus No. 6 Summary: Perivable Birth. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 926–928
- [118] Bond DM, Middleton P, Levett KM et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017: CD004735
- [119] ACOG-Practice-Bulletin. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 217. *Obstet Gynecol* 2020; 135: 739–743
- [120] Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD001058
- [121] Navathe R, Schoen CN, Heidari P et al. Azithromycin vs. erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 144.e1–144.e8
- [122] Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J et al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2): CD007062
- [123] Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 339–354
- [124] 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.e8
- [125] 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
- [126] 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
- [127] 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
- [128] 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
- [129] 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
- [130] Hofmeyr GJ, Eke AC, Lawrie TA. Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD000942
- [131] Hofmeyr GJ, Kiiza JA. Amnioinfusion for chorioamnionitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016: CD011622
- [132] 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
- [133] 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
- [134] van der Ham DP, van der Heyden JL, Opmeer BC et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPRMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 276.e1–276.e10
- [135] 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 PPRMEXIL trials. *BJOG* 2014; 121: 1263–1272; discussion 1273
- [136] 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
- [137] 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 Verlag; 2007: 271–303
- [138] Wehkamp KH. Psychosoziale Ätiologie und psychosomatische Betreuung bei vorzeitigen Wehen. *Arch Gynecol Obstet* 1987; 242: 712–713
- [139] 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: Roderer; 2001: 226–232
- [140] Fisch S, Klapp C, Bergmann R et al. Psychosoziales Frühwarnsystem Babytote Plus – Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit des Babytote Plus Screeningbogens. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015; 219: P201_214
- [141] Bundesverband – Das frühgeborene Kind. Frühgeborene: Für Familien. Accessed April 28, 2019 at: <https://www.fruehgeborene.de/fuer-familien>
- [142] Nationales Zentrum – Frühe Hilfen. Frühe Hilfen. Accessed April 28, 2019 at: <https://www.fruehehilfen.de>
- [143] Frühgeburt: Was Sie als werdende Eltern wissen sollten. Accessed February 03, 2022 at: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-025p_S2k_Praevention-Therapie_Fruehgeburt_2022-08.pdf

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
Jägerstraße 58–60, D-10117 Berlin
info@dggg.de
<http://www.dggg.de/>

President of DGGG

Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
Martinistraße 52, D-20251 Hamburg

DGGG Guidelines Representatives

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

Prof. Dr. med. Tanja N. Fehm
Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Moorenstraße 5, D-40225 Düsseldorf

DGGG Guidelines Program Coordination

Dr. med. Paul Gaß
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik
Universitätsstraße 21–23, D-91054 Erlangen
leitlinien@dggg.de
<https://www.dggg.de/leitlinien>



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. Bettina Toth
Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität
Innsbruck
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck

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

Prof. Dr. med. Bettina Toth
Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität
Innsbruck
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck



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 of SGGG

Dr. med. Roger Rytz, eHnv hôpital d'Yverdon-les-Bains,
Entremonts 11, CH-1400 Yverdon-les-Bains

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. Brigitte Leeners
Universitätsspital Zürich
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich

Prof. Dr. med. Michael Mueller
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Theodor-Kocher-Haus
Friedbühlstrasse 19, CH-3010 Bern

Stand: März 2023