Drohende Frühgeburt: wann Cerclage – wann Pessar – wann Progesteron?

I. Kyvernitakis[1,2,3]

[1]Frauenklinik – Zentrum für Ultraschalldiagnostik und Pränatalmedizin, Bürgerhospital Frankfurt, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt
[2]Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
[3]in Kooperation mit der Clara-Angela Foundation, Witten und Berlin

Frühgeburt – Cerclage – Pessar – Progesteron

gynäkologische praxis 41, 1–15 (2017)
Mediengruppe Oberfranken – Fachverlage GmbH & Co. KG

Einleitung

Die Frühgeburt, definiert als eine Entbindung vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW) ist mit einer Prävalenz von 5,3 % (Lettland) bis 12 % (USA) die Hauptursache für perinatale Morbidität und Mortalität in den entwickelten Ländern [1]. Nach Angaben des Institutes für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen trug die Frühgeburtlichkeit mit 77 % zur perinatalen Mortalität bei (www.aqua-institut.de). Dies gilt insbesondere für die extremen Frühgeborenen unter der 28. SSW. Aber auch späte Frühgeborene nach der 32. SSW weisen immer noch ein 10-fach höheres Risiko im Vergleich zu Reifgeborenen auf. Neben der hohen Mortalität ist bei sehr kleinen Frühgeborenen das beträchtliche Risiko für die Entwicklung von schwerwiegenden Langzeitschäden infolge der Organunreife und epigenetischer Veränderungen beunruhigend [2].

Die primäre Prävention hat als Ziel die Senkung des Frühgeburtlichkeitsrisikos einer gesamten Population. In diesem Zusammenhang konnten als einzige Maßnahmen zur Reduktion des Risikos die körperliche Schonung [3] und eine Reduktion des Rauchens [4] identifiziert werden.

Ziel der sekundären Prävention ist die frühzeitige Erkennung von Schwangerschaften mit einem erhöhten Risiko, sodass man den Verlauf noch beeinflussen kann, um die Frühgeburt zu verhindern. Nach Einführung der transvaginalen Sonografie (TVS) als (Screening-)Instrument, um Schwangere mit erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt zu erkennen [5, 6], wurden sekundäre Präventionskonzepte für die Therapie der vorzeitigen zervikalen Reifung wie die tägliche Applikation von vaginalem Progesteron, das zervikale Pessar und die Cerclage auf der Basis der Zervixmessung reevaluiert.

Eine tertiäre Prävention wie Tokolyse, Kortikosteroide oder ein Transport der Mutter in ein Pe-

rinatalzentrum kann die Frühgeburt nicht mehr aufhalten, sondern nur die Begleitumstände verbessern.

Das Ziel aller Maßnahmen zur Prävention und Therapie der drohenden Frühgeburt ist die Verbesserung der Überlebenschancen und ein möglichst komplikationsfreies Leben für das Frühgeborene. Im Folgenden wird die aktuelle Studienlage der sekundären Prävention, d. h. die Indikationen für Cerclage-, Pessar- und Progesteronbehandlung, dargestellt (▶Tab. 1, 2).

Evidenzlage zur Cerclage

Mit einer Cerclage der Zervix soll ein mechanischer Verschluss des Zervikalkanals durch eine Art Tabaksbeutelnaht erzielt werden. Man unterscheidet die prophylaktische (primäre) von der therapeutischen (sekundären oder tertiären) vaginalen Cerclage. Die meist verwandten Methoden sind die Operation nach Shirodkar bzw. nach McDonald, die sich im Outcome nicht unterscheiden sollen [7]. Bei aufgebrauchter Zervix – etwa nach Trachelektomie oder wiederholten Konisationen – kann auch eine abdominale Cerclage durchgeführt werden [8]. Eine Indikation zur prophylaktischen Cerclage ist höchstens bei Hochrisikoschwangerschaften mit mehr als 3 Frühgeburten aufgrund einer Zervixinsuffizienz indiziert. Althuisius und van Geijn [9] zeigten, dass mit Ausnahme dieser Hochrisikogruppe die Beobachtung der Zervixlänge durch TVS und die Therapie bei Nachweis einer Zervixverkürzung die bessere Alternative gegenüber der prophylaktischen Cerclage waren.

Stufe Ia: wenigstens eine Metaanalyse auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien
Stufe Ib: wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige RCT
Stufe IIa: wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
Stufe IIb: wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs, quasi-experimenteller Studie
Stufe III: mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie wie etwa Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien
Stufe IV: Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien

Tab. 1 | *Hierarche der Evidenzstufen (modifiziert nach dem Deutschen Netzwerk für evidenzbasierte Medizin)*

Als sekundäre Cerclage wird die Cerclage bei nachgewiesener Verkürzung der Zervix, als tertiäre oder Notfallcerclage wird eine Cerclage bezeichnet, die aufgrund einer bereits erfolgten Eröffnung der gesamten Zervixlänge oder eines Fruchtblasenprolapses durchgeführt wird. Berghella et al. [10] haben eine Reduktion der Frühgeburten vor der 35. SSW nach Behandlung mit einer Cerclage bei Einlingsschwangerschaften mit einer Zervixlänge <25 mm nur dann gezeigt, wenn bereits eine Anamnese mit einer Frühgeburt vorlag. In seiner ersten Metaanalyse konnte die Reduktion der Frühgeburtlichkeit allerdings keine signifikanten Werte bei Patientinnen mit Funneling oder einer Zervixlänge <15 mm erreichen. Erst nach Einschluss der Studiendaten von Owen et al. [11] haben Berghella et al. [12] in einer weiteren Metaanalyse eine signifikante Reduktion der Frühgeburtlichkeit bei Einlingsschwangerschaften unter Cerclage mit Frühgeburt in der Vorgeschichte und einer Zervixlänge <25 mm gezeigt. Diese Erkenntnisse konnten auch bei einer Zervixlänge <15 mm beobachtet werden. Dennoch gibt es keine Evidenz, dass die therapeutische Cerclage auch ohne Frühgeburten in der Vorgeschichte allein aufgrund einer Zervixverkürzung nützlich sein kann [13, 14].

Ein Cochrane review von Alfirevic et al. [15] fasst die Evidenz der Cerclage bei Einlingsschwangerschaft wie folgt zusammen:

»Die Cerclage vermindert die Inzidenz von Frühgeburtlichkeit, wenn bei Schwangeren bereits eine Vorgeschichte mit Frühgeburtlichkeit besteht. Allerdings gibt es keinen Anhalt, dass sich hierdurch perinatale und neonatale Mortalität verbessern, noch das Langzeit-Outcome der Kinder. Eine Cerclage erhöht allerdings das Risiko einer Entbindung mit Hilfe einer Sectio.

Die Entscheidung, wie man das Risiko wiederholter Frühgeburten vermindern kann, sollte derzeit daher je nach klinischen und anamnestischen Kriterien, der Expertise des Behandlungsteams und der Entscheidung der Patientin »individualisiert« werden.«

Zwillingsschwangerschaften haben per se ein 6–8-fach erhöhtes Frühgeburtsrisiko, vermutlich wegen der Uterusextension. Eine Cochrane-Analyse von Rafael et al. [16] analysierte 5 prospektiv randomisierte Studien mit 122 Schwangeren mit Cerclage und Zwillingsschwangerschaft. Die Autoren zeigten sogar einen statistisch signifikanten Anstieg von niedrigem und sehr niedrigem Geburtsgewicht (RR 1,39; 95 %-CI 1,06–1,83 und RR 3,31; 95 %-CI 1,58–6,91) sowie einen Anstieg von RDS (RR 5,07; 95 %-CI 1,75–14,70) nach Cerclage versus exspektativem Vorgehen, zusätzlich auch noch einen Anstieg mütterlicher Morbidität. Bei höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften war die Patientenzahl zu niedrig, um wissenschaftliche Auswertungen zu berechnen. Diese Daten wurden auch von der Metaanalyse von Saccone et al. [17] bei Zwillingsschwangerschaften mit Zervixverkürzung bestätigt. Demnach wird von einer Cerclage bei Zwillingsschwangerschaft abgeraten (Society of Maternal-Fetal Medicine, Choosing wisely-Kriterien).

Evidenzlage zur Pessartherapie

Der erste Bericht zur Pessartherapie bei habituellen Aborten mit einem einfachen Ringpessar stammt aus dem Jahr 1959 [18]. Einige Beobachtungsstudien wurden ohne klares Design auch in einigen Ostblockländern durchgeführt [19]. Das inzwischen vorrangig verwandte zervikale Pessar (▶Abb. 1), das mit seiner konvexen Form einen Negativabdruck des oberen Scheidengewölbes darstellt, wurde durch Dr. Hans Arabin bei klinisch kurzer Zervix entwickelt [20] und erst 25 Jahre später in einer Case-Control-Studie auch als Option bei sonografisch festgestellter verkürzter Zervix vorgestellt [21]. Es ist in vielen Ländern, so auch im europäischen Raum als medizinisches Hilfsmittel für diese Indikation zugelassen.

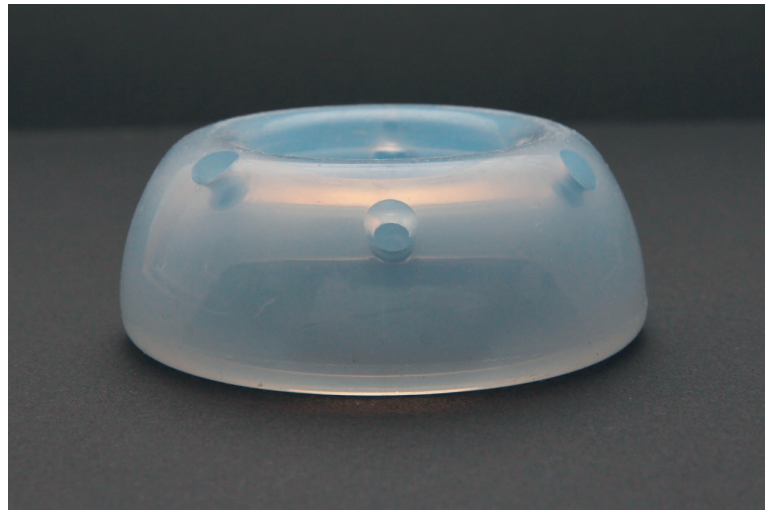

Abb. 1 *| Seitliche Aufnahme eines zervikalen Pessars (nach Arabin, CE0482/EN ISO 13485:2003 Annexe/III of the Council Directive 93/42 EEC)*

Indikation	Cerclage	Vaginales Progesteron	Zervikales Pessar
Einlingsschwangerschaft und Zustand nach Frühgeburt (Prophylaxe) unabhängig von Zervixlänge	**-Ia** (Alfirevic et al. 2012)	**+IIb** (da Fonseca et al. 2003) ? Vorangegangene Frühgeburt <28 SSW (nur im Vergleich zu 17-OHC-Progesteron getestet) (Maher et al. 2013) **-Ia** Frühgeburt 28-36 SSW (De Franco 2007, Romero et al. 2012, Zusammenfassung bei O'Brien et al. 2016)	**?** Nicht getestet
Einlingsschwangerschaft und Zervixverkürzung **ohne** Zustand nach Frühgeburt	**-Ib** (Rust et al. 2001) (To et al. 2004)	**+Ia** (Romero et al. 2016) **-Ib** bei CL <25 mm (Norman et al. 2016) **+Ib** bei CL 10 – 20 mm (Hassan et al. 2011) **+Ib** bei CL <15 mm (Fonseca et al. 2007; DeFranco et al. 2007)	**+Ib** (Goya et al. 2012) **+Ia** (Abdel-Aleem et al. 2013) **+IIb** (Arabin et al. 2003) **-IIb** (underpowered, Hui et al. 2013) **-Ib** (Nicolaides et al. 2016) Cave: Keine learning curve/ kein persönliches teaching, hohe Rate von Antibiotika/Progesteron
Einlingsschwangerschaft und Zervixverkürzung und Z. n. Frühgeburt	**+Ia** (Alfirevic et al. 2012)	**+IIb** bei CL >30mm (de Franco et al. 2007, Romero et al. 2012)	**+Ib** (Goya et al. 2012) **+IIb** (Ting et al. 2012) **+IIIc** (Alfirevic et al. 2013)
Zwillingsschwangerschaften unabhängig von Zervixlänge	**-Ia** (Saccone et al. 2015)	**-Ib** (Norman et al. 2009) **-Ib** (Serra et al. 2009, 200 mg und 2012, 400 mg) DCDA **-Ia** (Rode et al. 2011) **-Ia** (Schuit et al. 2015)	**+Ib** nur MC (Liem et al. 2013) **-Ib** in der Gesamtgruppe (Liem et al. 2013)

Tab. 2 | *ÜBERSICHT evidenzbasierte sekundäre Prävention der Frühgeburt (Mutter asymptomatisch, d. h. keine Wehen)*

Fortsetzung von ▶Tabelle 2

Indikation	Cerclage	Vaginales Progesteron	Zervikales Pessar
Zwillingsschwangerschaft und Zervixverkürzung (Zur Verhinderung einer Frühgeburt)	**-Ia** (Rafael et al. 2014, Saccone et al. 2015)	**-Ib** (Norman et al. 2009) **?Ia** bei CL <25 mm (Schuit et al. 2015)	**+Ib** (Goya et al. 2016) **+Ib** (Liem et al. 2013) **+IIb** (Fox et al. 2016) **+III** (Arabin et al. 2003) **+III** (Carreras et al. 2012) **+III** (di Tommaso et al. 2016) **-Ib** (Nicolaides et al. 2016) Cave: Keine learning curve/ kein persönliches teaching, hohe Rate von vorzeitiger Entfernung
Z. n. Konisation	**-IIb** (Nam et al. 2010)	? Nicht getestet	**+III** (Kyvernitakis et al. 2014)
Kurzzeit-Outcome Kinder **verbessert**/ Einlinge	**-Ia** (Alfirevic et al. 2012)	**+Ib** bei CL 10 – 20 mm (Hassan et al 2011) **-Ib** bei CL <25 mm (Norman et al. 2016)	**+Ib** bei Einlingen (Goya et al. 2012) **+Ib** bei Zwillingen (Liem et al. 2013)
Neurologisches Langzeit-Outcome Kinder **verbessert**	? Nicht getestet	**-Ib** nach 2 Jahren bei Einlingen (Norman et al. 2016)	**+Ib** nach 3 Jahren bei Zwillingen (Van't Hooft et al. 2016) ? Bei Einlingen nicht getestet
Mütterliches Outcome **verschlechtert**; **Erhöhte** Sectiorate	**+Ia**/ Einlinge (Alfirevic et al. 2012) **+Ia**/ Mehrlinge (Rafael et al. 2014) **+IV** Todesfälle (Ghi et al. 2013)	? Nicht getestet	**+IV** Zervixverletzung wenn trotz starker Kontraktionen keine Entfernung (Kalinka et al. 2016)
Gesundheitsrisiken kindliches Langzeit-Outcome nach >3 Jahren	**?** Nicht getestet	**+III** nur bei Infertilitätsbehandlung: Anstieg akute lymphoblastische Leukämie/ Sympathikus-Tumoren des ZNS (Hargreave et al. 2015)	? Nicht getestet

Durch Aufnahmen mithilfe der Magnetresonanz konnte nachgewiesen werden, dass dieses Pessar eine Sakralisierung der Zervix herstellt und den Winkel zwischen Uterus und Zervix verändert, was dann zu einem Rückgang von Funneling und zu einer Zervixverlängerung führen kann [22]. Inzwischen wurde auch mithilfe von TVS festgestellt, dass sich die Zervix während der Pessartherapie verlängert und dies mit einer Prolongation der Schwangerschaft verbunden ist [23].

In einer ersten prospektiv-randomisierten Studie von Goya et al. [24] wurden 11.870 Einlingsschwangerschaften mit TVS »gescreent« und bei 721 Schwangeren eine Zervixverkürzung <25 mm festgestellt. Diese Frauen wurden nach Schulung des Personals randomisiert, entweder für das Arabin-Pessar oder keine Therapie. Die Applikation und Randomisierung erfolgte in speziellen »preterm birth clinics«. Die Autoren stellten fest, dass die Frühgeburtlichkeit vor der 34. SSW signifikant gesenkt und das neonatale Outcome verbessert werden konnte. Alfirevic et al. [25] überprüften dann retrospektiv das perinatale Outcome aus 3 Patientenkohorten mit einer Vorgeschichte einer Frühgeburt mithilfe von Cerclage, Pessar und vaginalem Progesteron. Dabei war das Pessar im Vergleich zum Progesteron mit einer niedrigeren Rate von Frühgeburten vor der 34. SSW verbunden (12 % vs. 32 %, RR: 2,70). Allerdings sollten diese Daten aufgrund der retrospektiven Natur mit Vorsicht interpretiert werden.

Eine Studie von Hui et al. aus Hongkong [26] zeigte in einem low-Risiko-Kollektiv allerdings keine Senkung der Frühgeburtlichkeit – diese Studie lässt allerdings in ihrer Qualität viele Fragen offen. Eine gleichzeitige Studie aus derselben Klinik bei Frauen mit hohem Risiko stellte eine hohe Wirksamkeit des Pessars dar [27]. Die Studie von Hui et al. [26] wurde vor Erreichen der Patientenzahl aus der Power-Analyse abgebrochen und soll merkwürdigerweise als »Doppelblind-Studie« ausgeführt worden sein, was bei operativen Maßnahmen nicht nur schwer vorstellbar, sondern auch unethisch ist.

Von hohem Interesse für Länder, wo keine Möglichkeit zur TVS, aber doch eine hohe Frühgeburtenfrequenz besteht, wäre die Durchführung einer prospektiven Studie mit Pessartherapie bei früher vorangegangener Frühgeburt unabhängig von der Zervixlänge. Eine entsprechende prospektiv-randomisierte Studie zur sekundären Prävention der Frühgeburtlichkeit mit Pessarapplikation im ersten Trimenon wurde Anfang 2017 von unserer Arbeitsgruppe initialisiert.

Bei Patientinnen nach Konisation kommt es aufgrund der Entfernung des kollagenreichen distalen Anteils der Portio [23] zu einer Destabilisierung intrazellulärer Verbindungen [24]. Außerdem zeigte sich bei einer Beobachtungsstudie eine gesteigerte Aszension von vaginalen Keimen durch die Reduktion des zervikalen Mukus [28]. So erhöht sich das Risiko für eine Frühgeburt bei jeder Konisation um das 5-fache und das Risiko für perinatale Mortalität um das 2,8-fache [29]. Während die Cerclage in diesen Hochrisikoschwangerschaften mit Zervixverkürzung die Frühgeburtlichkeit nicht senken konnte [30, 31], wurde bei Pessareinlage im ersten Trimenon eine klinisch relevante Prolongation der Schwangerschaft beschrieben [32].

Nicolaides und Mitarbeiter [33] haben in einer multikontinentalen prospektiven Studie Pessare bei Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft und Zervixverkürzung appliziert. Die Autoren konnten keine Unterschiede zwischen Pessar- und Kontrollgruppe finden. Kritisch zu erwähnen ist, dass >40 % der Studienpopulation mit Progesteron parallel behandelt wurde. Außerdem signalisiert die hohe Rate vorzeitiger Entfernung und der Applikation von Antibiotika (>33,5 %) in der Pessargruppe, dass Hinweise nicht berücksichtigt wurden, den »asymptomatischen« Ausfluss nicht zu behandeln. Veränderungen des Mikrobioms durch unnötige Antibiotikagabe könnten den Ausgang dann ungünstig beeinflusst haben [34]. Der multikontinentale Charakter dieser Studie lässt auch methodische Schwächen erkennen, da hierdurch klinische Erfahrungswerte in jeder der teilnehmenden Gruppen, die kein Training vor Ort erhielten, zu gering waren [35]. Franca et al. [36] untersuchten die Bedeutung

der »learning curve« bei der Pessartherapie und stellten in einer prospektiven Studie signifikante Unterschiede im Studien-Outcome zwischen der frühen und späten Rekrutierungsphase fest.

Die Pessartherapie wurde auch bei Zwillingsgravidität untersucht: Im sogenannten Pro-Twin-Trial [37] wurden 813 Patientinnen mit Zwillingsschwangerschaften zwischen 16 und 20 Schwangerschaftswochen zur Pessartherapie versus Kontrollgruppe randomisiert. Obwohl die Autoren im Gesamtkollektiv dichorialer Schwangerschaften im Gegensatz zu monochorialen Schwangerschaften keine Unterschiede in Bezug auf das primäre Outcome (Frühgeburt <34 SSW) fanden, wurde in der Subpopulation mit verkürzter Zervix (<25. Pezentile =38 mm) eine signifikante 6-fache Reduktion der perinatalen Mortalität und eine Reduktion der schweren Morbidität in der Pessargruppe berichtet. Dies zeigt, dass es in Risikokollektiven auf ein frühes Screening und eine frühe Therapie ankommt. Dies gilt auch für Einlingsschwangerschaften mit hohem Risiko [38].

Eine weitere prospektiv-randomisierte Studie von Goya et al. [39] konnte auch eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate bei Zwillingen mit Zervixverkürzung (<25 mm, 20–24 SSW) nach Pessartherapie im Vergleich zu der Kontrollgruppe feststellen. Allerdings waren die Unterschiede in der Mortalität weniger deutlich wie bei der frühen Randomisierung in der Pro-Twin-Studie. Eine neue case-control-Studie von Fox et al. [40] konnte bei Zwillingsschwangerschaft ebenso Vorteile der Pessartherapie, nämlich eine Verminderung früher Frühgeburten vor 32 SSW (4,8 % vs. 28,6 %, p=0,05), eine deutlichere Prolongation der Schwangerschaft (65,2 vs. 52,1 Tage, p=0,025) und eine erniedrigte neonatale Morbidität (9,5 % vs. 34,9 %, p=0,04) beschreiben.

Zwei kleinere Studien lassen ebenso eine Verlängerung der Tragzeit bei Zwillingsgravidität erkennen: Bei monochorialer Geminischwangerschaft, Transfusionssyndrom, Laserbehandlung und kurzer Zervix konnten Carreras et al. [41] in einer Pilotstudie eine Verlängerung der Schwangerschaft um mehr als 4 Wochen erzielen, eine große prospektive Studie wird jetzt angeschlossen. Di Tommaso et al. [42] führten eine Fallkontrollstudie durch, bei der 40 Patientinnen mit Zwillingsgravidität bei einer Zervixverkürzung unter 25 mm zwischen 20 und 31 SSW ein Arabin-Pessar gegeben und mit einer Kontrollgruppe verglichen wurde. Schwangere mit Pessartherapie hatten ein höheres Gestationsalter bei Geburt (35 vs. 33 SSW, p=0,02), eine verlängerte Tragzeit nach Feststellung einer kurzen Zervix und eine kürzere Klinikaufnahmezeit (p=0,03).

Die einzige Studie, die keine Vorteile erkennen ließ, war wiederum eine Studie von Nicolaides et al. [43], wobei er in einem Brief zugab, dass die Anleitung in seiner Studie schlecht war und ein hoher Anteil von Pessaren vorzeitig aufgrund mangelnder Erfahrung entfernt wurden [44]. Um die klinische Anwendung bei Pessartherapie zu optimieren, publizierten Arabin und Alfirevic einige wesentliche klinische Gesichtspunkte, die berücksichtigt werden sollten [19].

Hierzu ist kritisch anzumerken, dass selbst auf dem Cover des American Journals im Februar 2016 ein Cerclage-Pessar abgebildet wurde, das falsch herum eingelegt wurde, ohne dass dies bisher kritisiert worden wäre.

Analog konnte eine Sekundäranalyse (»per protocol«) der Pro-Twin-Studie aufzeigen, dass die Erfolge der Pessarstudie vor allem von der richtigen Anwendung abhängen, da diese deutlicher waren, wenn das Pessar nicht vorzeitig entfernt oder nicht falsch gelegt wurde [45].

Last not least wurde 2016 auch erstmalig eine Studie bekannt, die das Langzeit-Outcome 3 Jahre nach Pessartherapie untersucht hat. Dabei zeigte sich eine höhere Überlebensrate ohne neurologische Einschränkung (92,4 vs. 73,8 %, p=0,006) in der Pessar- im Vergleich zur Kontrollgruppe [46]. Diese Langzeitergebnisse fehlen beim vaginalen Progesteron und bei der Cerclage.

Bisher gibt es nur ein Cochrane review zur Pessartherapie, die Schlussfolgerungen des Autors fordern jedoch trotz ersten Hinweisen auf einen

positiven Effekt, dass mehr Studien in Entwicklungsländern mit hoher Frühgeburtenrate sowie in Industrieländern durchgeführt werden sollten [47].

Evidenzlage zur Progesterontherapie

Der Effekt des Progesterons im Hinblick auf eine Senkung einer Frühgeburt wurde zunächst von Papiernik-Berkhauer [48] im Jahr 1970 und von Keirse [49] im Jahr 1990 postuliert. Man sollte das synthetische 17-alpha-Hydroxyprogesteroncapronat (17-OHPC) mit einer langen Halbwertszeit und intramuskulärer wöchentlicher Applikation von dem natürlichen Progesteron mit kurzer Halbwertszeit und schneller Resorption von der vaginalen Schleimhaut unterscheiden [50]. Der Nutzen von 17-OHPC wird in der Literatur kontrovers diskutiert [50], während die noch laufende prospektiv-randomisierte PROLONG-Studie den Einsatz von 17-OHPC bei Risikoschwangerschaften nach Frühgeburt untersuchen soll. Genetischen Analysen zufolge [51] wird vermutet, dass bestimmte Gene wie das NOS1 die Empfänglichkeit der 17-OHPC-Therapie modifizieren könnten. Daher hängt die Wirksamkeit von pharmakogenetischen Unterschieden einzelner Patientinnen ab [52].

Die Applikation vom natürlichen Progesteron zur Prävention der Frühgeburtlichkeit wird seit der Publikation von DaFonseca et al. [53] im Jahr 2003 diskutiert. Allerdings wurden Patientinnen dieser Studie nicht anhand von Untersuchungen mit TVS selektiert. Erst in einer weiteren Studie haben Fonseca et al. [54] den Nutzen vom natürlichen Progesteron bei Patientinnen mit Zervixverkürzung <15 mm bestätigt. Diese Studie konnte jedoch keine signifikante Reduktion der neonatalen Morbidität beweisen.

O'Brien et al. [55] und DeFranco et al. [56] ermittelten die Wirkung von vaginalem Progesteron und stellten fest, dass Frühgeburten in Risikokollektiven mit einer Frühgeburt zwischen 28 und 36 SSW allein mit Progesteron nicht verhindert werden konnten, sondern nur, wenn auch die Zervixverkürzung <30 mm als Stratifizierungskriterium herangezogen wurde. Dies scheint jedoch anders zu sein bei Schwangeren, die eine sehr frühe Frühgeburt hatten.

Bei asymptomatischen Schwangeren ohne Risiko und einer Zervixverkürzung zwischen 10 und 20 mm konnten Hassan et al. [57] eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate <34, <32 und <28 SSW nachweisen, zusätzlich wirkte sich dies auf eine Reduktion der neonatalen Morbidität aus.

Die kürzlich veröffentlichte prospektiv randomisierte OPPTIMUM-Studie [58] untersuchte den Langzeit-Effekt der vaginalen Progesteronapplikation versus Placebo während der Schwangerschaft zur Frühgeburtsprävention bis hin zum Lebensalter von 2 Jahren. Die Autoren konnten keine Vor- oder Nachteile im Hinblick auf die Frühgeburtenrate oder das neonatale oder postneonatale Outcome feststellen. Selbst wenn Romero et al. in einer retrospektiven Meta-Analyse aller bisherigen Studien zum Progesteron einen frühgeburtsverhindernden Effekt nachwies, bleibt die Frage von Jane Norman berechtigt, dass ein Medikament, für das man nach 2 Jahren keine Unterschiede feststellen kann, besser nicht gegeben werden sollte, und zumindest eine Aufklärung der Eltern verlangt [59].

Zur Frage der Verhinderung einer Frühgeburt und Verlängerung der Schwangerschaft mit Progesteron bei drohender Frühgeburt und Zwillingsschwangerschaften besteht Evidenz, dass 17-OHP caproat [60, 61] einen schädigenden Einfluss besitzt.

Es besteht auch ein Verdacht, dass vaginales Progesteron die Frühgeburt bei Zwillingsschwangerschaft eher erhöht als erniedrigt [62].

Die Doppelblind- prospektiv-randomisierte STOPPIT-Studie [63] zeigte auch keinen signifikanten Effekt der Progesterontherapie zur Prävention einer Frühgeburt bei Zwillingen unabhängig von der Zervixlänge. Auch andere prospektive Studien konnten keinen Effekt des vaginalen Progesterons bei Geminigravidität we-

der bei 200 mg noch bei 400 mg applizierter Dosis nachweisen [64, 65].

Eine retrospektive Metaanalyse von 13 Studien [66] zur Überprüfung der Effektivität von 17-OHPC oder natürlichem Progesteron zur Prävention einer Frühgeburt bei Zwillingsschwangerschaften zeigte keinen Einfluss auf das perinatale Outcome der Gesamtpopulation. Allerdings berichteten die Autoren über eine Risikoreduktion der perinatalen Morbidität um 43 % bei Zwillingsschwangerschaften mit einer Zervixverkürzung unter <25 mm. Prospektive Studien vergleichen derzeit die Wirkung von Progesteron und Pessar bei Einlings- und Zwillingsgravidität en [67].

Für Bedenken hat die Analyse von Hargreave et al. [68] aus Dänemark gesorgt, weil hier ein Anstieg einer akuten lymphoblastischen Leukämie und der Sympathikus-Tumoren des zentralen Nervensystems bei Kindern nach Progesteronexposition in utero beobachtet wurden. Die Autoren diskutierten, dass die beschleunigte Zellproliferation und erhöhte Mutationsrate durch epigenetische Veränderungen unter Progesteron die Ursache sein könnten.

Evidenzlage zu Kombinationen verschiedener Therapieformen

Unabhängig von den früheren klinischen Anwendungen wurde das erste zervikale Pessar nach TVS bei 17 SSW bei einer Patientin gelegt, die bereits eine Cerclage hatte, bei der es jedoch zu einer Vorverlagerung der Eihäute bis zum Os externum gekommen war (B. Arabin, persönliche Mitteilung). Diese Therapie führte zu einer Verlängerung der Schwangerschaft bis zur 36. SSW, obwohl die Patientin bereits 2 Kinder aufgrund einer Frühgeburt bei 20 SSW verloren hatte und es sich dann um eine Geminigravidität handelte. Systematische Studien zu dieser Kombination fehlen, obwohl sie bei Schwangeren mit vorangegangener Frühgeburt theoretisch nützlich sein könnten, da der Cerclage-Faden einen Vorfall der Eihäute verhindern und das Pessar den Druck auf diesen Faden entlasten könnte.

Bei der Kombination von Progesteron und Pessar fehlen große systematische Studien mit drei Armen (Progesteron, Pessar, Kombination von beiden), deren Power-Analyse aber auch hohe Zahlen von Teilnehmerinnen erfordern würde, um Unterschiede aufzuspüren. Kleinere Studien, wobei entweder nur ein Pessar mit der Kombination von Progesteron und Pessar [69] oder nur Progesteron mit der Kombination [70] verglichen wurden, haben bisher keine signifikanten Unterschiede in der Frühgeburtenfrequenz erkennen lassen.

In der Kohortenstudie von Stricker et al. [69] wurde die Pessartherapie mit einer kombinierten Behandlung aus Pessar und vaginal appliziertem Progesteron (200 mg täglich) sowohl in einer Screening-Gruppe bei Patientinnen mit einer Zervixlänge <3. Perzentile als auch bei Hochrisikoschwangeren mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Frühgeburten, Konisationen oder Cerclagen in der Vorgeschichte untersucht. Dabei wurde die Frühgeburtlichkeit vor der 28., 32. oder 37. SSW durch die zusätzliche Gabe von Progesteron nicht gesenkt. Allerdings mussten Kinder aus der Pessar-plus-Progesteron-Kohorte weniger Tage auf der Intensivstation bleiben. Der Trend einer Verlängerung war bei der Kombination nur bei Screening- und nicht bei Risiko-Patientinnen deutlich. Ob dieser Zusammenhang aus der anti-inflammatorischen Wirkung des Progesterons entsteht oder durch das historische Design bedingt ist, bleibt eine Fragestellung für spätere randomisierte Studien [71]. Auf jeden Fall rechtfertigt die historische Studie die kombinierte Behandlung bei Screening-Patientinnen und kurzer Zervix, bis andere Ergebnisse bekannt sind.

Eine 3-armige Studie berichtet, dass die zusätzliche Applikation eines Arabin-Pessars im Vergleich zur Cerclage oder alleinigen Progesteron-Therapie zu einer signifikanten Reduktion von Dysbiosen, vaginalen Blutungen und Chorioamnionitis führte [72].

Entscheidend ist wohl bei hohem Frühgeburtsrisiko, dass früh genug mit der Therapie begonnen wird, da bei einer Zervixverkürzung vor 20 SSW das Risiko auf extreme Frühgeburten vielfach erhöht ist [69, 73].

Fazit für die Praxis

- Zahlreiche Fragen im Zusammenhang mit der sekundären Prävention der vorzeitigen Zervixreifung (»precocious cervical ripening«), definiert als Zervixverkürzung mithilfe von TVS sind noch nicht abschließend geklärt.

- Allein Patientinnen mit Frühgeburten in der Vorgeschichte und Zervixverkürzung unter 25 mm könnten von einer Cerclage profitieren (▶Tab. 2). Dies betrifft aber nur Einlingsschwangerschaften. Es besteht keine Evidenz, dass die Cerclage bei Mehrlingsschwangerschaften die Frühgeburtlichkeit oder die perinatale Morbidität und Mortalität senken kann, eher ist sie schädlich und wird in den USA nach choosing wisely-Kriterien abgelehnt.

- Die Applikation eines Pessars im zweiten Trimenon kann bei Einlingsschwangerschaften und verkürzter Zervix sowohl bei Patientinnen mit Zervixverkürzung mit und ohne Risikoanamnese die Frühgeburtlichkeit signifikant senken und das perinatale Outcome verbessern (▶Tab. 2). Bei Zwillingsschwangerschaften zeigte sich nicht nur eine Reduktion der perinatalen Morbidität, sondern auch ein verbessertes Langzeit-Outcome nach 3 Jahren. Aktuelle Daten deuten auf eine noch stärkere Prolongation einer Schwangerschaft bei Pessarapplikation vor der 20. SSW oder sogar selbst im ersten Trimenon. Die zusätzliche Gabe von vaginalem Progesteron hatte in retrospektiven Studien keinen deutlichen zusätzlichen Nutzen zur Frühgeburtlichkeitssenkung gezeigt. Mehrere prospektive Untersuchungen werden hierzu derzeit ausgeführt (clinicaltrials.gov ID: NCT02470676, NCT02225353, NCT02623881, NCT02518594, NCT02511574, NCT02598323). In jedem Fall muss aber im Gegensatz zum vaginalen Progesteron, das Patientinnen selbst applizieren, eine sorgfältige persönliche Schulung des ärztlichen Personals, die diese Frauen begleiten, erfolgen und Kontraindikationen (Wehen, Infektionen, starker Prolaps) berücksichtigt werden.

- Vermutlich profitieren Schwangere, bei denen vaginales Progesteron nach einer Screening-Untersuchung der Zervix festgestellt wurde, bei Einlingsgravidität von der vaginalen Progesterontherapie. Dies gilt (noch) nicht für Schwangere mit Risikoanamnese bzw. für Mehrlingsgraviditäten. Aktuell bleibt es gerechtfertigt, Patientinnen aus dem Screening-Kollektiv und Einlingsgravidität mit vaginalem Progesteron 200 mg täglich zur Prävention einer Frühgeburt zu behandeln. Positive Langzeituntersuchungen fehlen jedoch (▶Tab. 2).

- Derzeit werden auch Untersuchungen zum direkten Vergleich von Pessar und vaginalem Progesteron bzw. von Pessar und Cerclage durchgeführt (clinicaltrial.gov ID: NCT02405455, NCT02235181, NCT02518594)

In Zukunft werden Studien unter Einbeziehung der prospektiven Metaanalyse von Go-Net (Global Obstetrics Network) bzw. der Initiative PROMPT (prospective meta-analysis for pessary trials) der National Institutes of Health den Nutzen von Kombinationstherapien von Pessar und Progesteron – auch Vergleiche von Pessar und Cerclage und Pessar und Progesteron untersuchen. Audits und die Bedeutung der Lernkurve bei Cerclagen oder Pessaren sollten nicht unterschätzt werden.

Zusammenfassung

Die Frühgeburt mit den damit verbundenen Kurzzeit- und Langzeitrisiken stellt weltweit ein ernsthaftes Problem im Hinblick auf Morbidität und Mortalität der Neugeborenen dar. Neben der TVS als Erkennungsinstrument für Hochrisikoschwangerschaften mit Zervixverkürzung sollte man für eine erfolgreiche Therapie die Evidenzlage der therapeutischen Möglichkeiten kennen.

Eine Indikation zur operativen Cerclage besteht allenfalls bei Einlingsschwangerschaften mit Frühgeburten in der Vorgeschichte und simultaner Zervixverkürzung in der Indexschwangerschaft. Bei anderen Indikationen sind Risiken

wohl höher als der Nutzen. Die Pessarapplikation ist hierfür ebenso geeignet, direkte Vergleiche werden derzeit in prospektiven Studien in Spanien, England und den Niederlanden durchgeführt. Das Pessar ist nicht-invasiv, kosten-effektiv und kann sowohl bei Einlings- wie bei Mehrlingsgravidität die Frühgeburtlichkeit und die perinatale Morbidität reduzieren. Pessare sind nach aktueller Datenlage die einzige sinnvolle Therapieoption bei Mehrlingsschwangerschaften, sollten allerdings dann so früh wie nötig, d. h. bereits bei einer Zervixverkürzung <38 mm vor der 20. SSW angewandt werden. Entscheidend bei der Pessartherapie und bei der Cerclage sind klinische Erfahrung beim Einlegen und bei der Therapieprolongation bzw. bei der Indikation eines Stoppens der Therapie (Prolaps, Amnioninfekt, regelmäßige Kontraktionen, vorzeitiger Blasensprung).

Bei drohender Frühgeburt und Zervixverkürzung (festgestellt durch TVS) kann die Progesterontherapie das Risiko der Frühgeburtlichkeit im Screening-Kollektiv verbessern, hier wäre auch eine Kombinationstherapie von Pessar und vaginalem Progesteron denkbar, bis die Datenlage deutlicher ist. Derzeit werden ca. 20 randomisierte Studien durchgeführt, die zumeist vom NIH prospektiv erfasst werden, sodass später Sub-Analysen mehr Klarheit verschaffen (PROMPT-Initiative).

Es ist zu bedauern, dass frühere »Eminenz-basierte Publikationen« von Klinikern ohne exakte statistische Kenntnisse inzwischen ersetzt wurden von Studien durch Schreibtisch-Wissenschaftler, die nie einen Patienten behandelt haben, sondern nur »Fälle sammeln«, um den statistischen Anforderungen für Statistiken zu genügen und ähnlich (unbescheiden) nicht prüfen, ob die klinische Anwendung lege artis erfolgte.

Kyvernitakis I:
Threatening preterm birth: Indications for cerclage, pessary and progesterone

Summary: Preterm birth is worldwide an issue of great concern because of the short- and long-term risks regarding neonatal morbidity and mortality. Transvaginal sonography (TVS) is meanwhile recognized as a screening tool for high-risk pregnancies. An operative cerclage is only indicated in singleton pregnancies with previous premature birth and cervical shortening in the current pregnancy. Nevertheless, the short- and long-term outcome could not be improved by a cerclage and maternal complications are significantly increased up to maternal death. Whether pessary therapy has a similar, worse or better effect is now an issue in running prospective studies in Spain, England and the Netherlands. A pessary treatment is non-invasive, cost-effective and can prevent prematurity and perinatal morbidity. Furthermore, pessaries are considered to be the only therapy option for multiple pregnancies and seem to work best when applied before the <20th week in patients with cervical shortening <38 mm.

For both, cerclage and pessary treatment, clinical experience how to apply the cerclage or the pessary, how to follow these patients and when to remove or stop the treatment (e. g. in severe prolapse, preterm premature rupture of membranes, amnion infection, regular contractions) are essential for the success. Therefore, these patients should be treated by experienced obstetricians and protocols should be available.

In cases with imminent premature birth progesterone can improve the risk of prematurity in a screening population, while a combination of pessary and vaginal progesterone is also conceivable until results from randomized studies show clear evidence. Approximately 20 prospective randomized trials are currently being conducted, so that sub-analyses, when they are collected in a prospective meta-analysis, which is conducted by the National Institute of Health will clarify the evidence in the future (PROMPT Initiative).

Regrettably, former »eminence-based publications« of clinicians without statistical know-

how are meanwhile replaced by some powerful studies from researchers who never treated patients throughout the pregnancy but whose main interest is to collect »cases« to fulfill the statistical demands of study designs not caring whether the clinical treatment had followed best clinical practice requirements and audit procedures after fundamental training.

Keywords: preterm birth – progesterone – cerclage – pessary

Literatur

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008; 371: 75–84.

2. Schleussner E. The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. Dtsch Arztebl Int 2013; 110: 227–235; quiz 36.

3. Papiernik E, Bouyer J, Dreyfus J, Collin D, Winisdorffer G, Guegen S, et al. Prevention of preterm births: a perinatal study in Haguenau, France. Pediatrics 1985; 76: 154–158.

4. Been JV, Nurmatov UB, Cox B, Nawrot TS, van Schayck CP, Sheikh A. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014; 383: 1549–1560.

5. Andersen HF. Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. J Clin Ultrasound 1991; 19: 77–83.

6. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med 1996; 334: 567–572.

7. Wood SL, Owen J. Cerclage: Shirodkar, McDonald, and Modifications. Clin Obstet Gynecol 2016; 59: 302–310.

8. Kyvernitakis I, Lotgering F, Arabin B. Abdominal cerclage in twin pregnancy after radical surgical conization. Case reports in obstetrics and gynecology 2014; 2014: 519826.

9. Althuisius SM, van Geijn HP. Strategies for prevention--cervical cerclage. BJOG 2005; 112: 51–56.

10. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. Obstet Gynecol 2005; 106: 181–189.

11. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. Am J Obstet Gynecol 2009; 201: 375 e1–8.

12. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2011; 117: 663–671.

13. Berghella V, Keeler SM, To MS, Althuisius SM, Rust OA. Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35: 468–473.

14. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 1849–1853.

15. Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2012: CD008991.

16. Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2014: CD009166.

17. Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. Acta Obstet Gynecol Scand 2015; 94: 352–358.

18. Cross R. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence. Lancet 1959; 2: 127.

19. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 42: 390–399.

20. Arabin B. Die Geschichte der Dr. Arabin GmbH & Co. KG 2016. Available from: http://www.dr-arabin.de.

21. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hubener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? J Perinat Med 2003; 31: 122–133.

22. Cannie MM, Dobrescu O, Gucciardo L, Strizek B, Ziane S, Sakkas E, et al. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 42: 426–433.

23. Mendoza M, Goya M, Gascon A, Pratcorona L, Merced C, Rodo C, et al. Modification of cervical length after cervical pessary insertion: correlation weeks of gestation. J Matern Fetal Neonatal Med 2016: 1–6. [Epud ahead of print]

24. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodo C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. Lancet 2012; 379: 1800–1806.

25. Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, Sharp AN,

Szychowski JM, Goya M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 146–151.

26. Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. Am J Perinatol 2013; 30: 283–288.

27. Ting YH, Lao TT, Wa Law L, Hui SY, Chor CM, Lau TK, et al. Arabin cerclage pessary in the management of cervical insufficiency. J Matern Fetal Neonatal Med 2012; 25: 2693–2695.

28. Danforth DN. The fibrous nature of the human cervix, and its relation to the isthmic segment in gravid and nongravid uteri. Am J Obstet Gynecol 1947; 53: 541–560.

29. Ortoft G, Henriksen T, Hansen E, Petersen L. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. BJOG 2010; 117: 258–267.

30. Nam KH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage. J Gynecol Oncol 2010; 21: 225–229.

31. Zeisler H, Joura EA, Bancher-Todesca D, Hanzal E, Gitsch G. Prophylactic cerclage in pregnancy. Effect in women with a history of conization. J Reprod Med 1997; 42: 390–392.

32. Kyvernitakis I, Khatib R, Stricker N, Arabin B. Is Early Treatment with a Cervical Pessary an Option in Patients with a History of Surgical Conisation and a Short Cervix? Geburtshilfe Frauenheilkd 2014; 74: 1003–1008.

33. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, et al. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. N Engl J Med 2016; 374: 1044–1052.

34. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, Group OC. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001; 357: 989–994.

35. Willan AR. Accounting for treatment by center interaction in sample size determinations and the use of surrogate outcomes in the pessary for the prevention of preterm birth trial: a simulation study. Trials 2016; 17: 310.

36. Franca M. The importance of learning curve in practice of cervical pessary, presented. FMF World Congress Crete Greece 2015.

37. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, 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.

38. Rivera-Casas A, Parra G, Rueda A, Diaz I, Barrero A, Parra-Saavedra MA. EP18.05: Cervical pessary and vaginal progesterone for the prevention of SPB in patients with CCI </= 5th percentile at routine ultrasound 11 to 13.6 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 48: 346.

39. Goya M, de la Calle M, Pratcorona L, Merced C, Rodo C, Munoz B, et al. 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.

40. Fox NS, Gupta S, Lam-Rachlin J, Rebarber A, Klauser CK, Saltzman DH. Cervical Pessary and Vaginal Progesterone in Twin Pregnancies With a Short Cervix. Obstet Gynecol 2016; 127: 625–630.

41. Carreras E, Arevalo S, Bello-Munoz JC, Goya M, Rodo C, Sanchez-Duran MA, et al. Arabin cervical pessary to prevent preterm birth in severe twin-to-twin transfusion syndrome treated by laser surgery. Prenat Diagn 2012; 32: 1181–1185.

42. Di Tommaso M, Seravalli V, Arduino S, Bossotti C, Sisti G, Todros T. Arabin cervical pessary to prevent preterm birth in twin pregnancies with short cervix. J Obstet Gynaecol 2016; 36: 1–4.

43. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, 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 e1–9.

44. Nicolaides KH. Reply. Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 302.

45. Liem SM, Schuit E, van Pampus MG, van Melick M, Monfrance M, Langenveld J, et al. Cervical pessaries to prevent preterm birth in women with a multiple pregnancy: a per-protocol analysis of a randomized clinical trial. Acta Obstet Gynecol Scand 2016; 95: 444–451.

46. Van 't Hooft J. Long-term effects of cervical pessary for preterm birth prevention in twin pregnancy with short cervix: a 3 years follow-up of the ProTwin trial. AJOG 2016.

47. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2013: CD007873.

48. Papiernik-Berkhauer E. Premature labor and its prevention during pregnancy. Gynakol Rundsch 1971; 11: 219–222.

49. Keirse MJ. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 149–154.

50. Romero R, Stanczyk FZ. Progesterone is not the same as 17alpha-hydroxyprogesterone caproate: implications for obstetrical practice. Am J Obstet Gynecol 2013; 208: 421–426.

51. Manuck TA, Watkins WS, Moore B, Esplin MS, Varner MW, Jackson GM, et al. Pharmacogenomics of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for recurrent preterm birth prevention. Am J Obstet Gynecol 2014; 210: 321 e1–e21.

52. Caritis SN, Venkataramanan R, Thom E, Harper M, Klebanoff MA, Sorokin Y, et al. Relationship between 17-alpha hydroxyprogesterone caproate concentration and spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2014; 210: 128 e1–6.

53. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 419–424.

54. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening G. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med 2007; 357: 462–469.

55. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30: 687–696.

56. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30: 697–705.

57. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38: 18–31.

58. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2016; 387: 2106–2116.

59. Norman JE, co-authors O. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth - Author's reply. Lancet 2016; 388: 1160.

60. O'Brien JM. Re: Long-term effects of prenatal progesterone exposure: neurophysiological development and hospital admissions in twins up to 8 years of age. C. Vedel, H. Larsen, A. Holmskov, K. R. Andreasen, N. Uldbjerg, J. Ramb, B. Bodker, L. Skibsted, L. Sperling, L. Krebs, H. Zingenberg, L. Laursen, J. T. Christensen, A. Tabor and L. Rode. Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 48: 382–389. Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 48: 284.

61. O'Brien JM. The safety of progesterone and 17-hydroxyprogesterone caproate administration for the prevention of preterm birth: an evidence-based assessment. Am J Perinatol 2012; 29: 665–672.

62. Brubaker SG, Pessel C, Zork N, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV. Vaginal progesterone in women with twin gestations complicated by short cervix: a retrospective cohort study. BJOG 2015; 122: 712–718.

63. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. Lancet 2009; 373: 2034–2040.

64. Serra V, Perales A, Meseguer J, Parrilla JJ, Lara C, Bellver J, et al. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. BJOG 2013; 120: 50–57.

65. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampl-Bettelheim E, Tabor A, Group P. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38: 272–280.

66. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. BJOG 2015; 122: 27–37.

67. Biggio JR. Short cervix and twins: progesterone, yes or no? BJOG 2015; 122: 719.

68. Hargreave M, Jensen A, Nielsen TS, Colov EP, Andersen KK, Pinborg A, et al. Maternal use of fertility drugs and risk of cancer in children--a nationwide population-based cohort study in Denmark. Int J Cancer 2015; 136: 1931–1939.

69. Stricker N, Timmesfeld N, Kyvernitakis I, Goerges J, Arabin B. Vaginal progesterone combined with cervical pessary: A chance for pregnancies at risk for preterm birth? Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 739 e1–e10.

70. Karbasian N, Sheikh M, Pirjani R, Hazrati S, Tara F, Hantoushzadeh S. Combined treatment with cervical pessary and vaginal progesterone for the prevention of preterm birth: A randomized clinical trial. J Obstet Gynaecol Res 2016; 42: 1673–1679.

71. Kiefer DG, Keeler SM, Rust OA, Wayock CP, Vintzileos AM, Hanna N. Is midtrimester short cervix a sign of intraamniotic inflammation? Am J Obstet Gynecol 2009; 200: 374 e1–5.

72. Barinov SV, Shamina IV, Lazareva OV, Tirskaya YI, Ralko VV, Shkabarnya LL, et al. Comparative assessment of arabin pessary, cervical cerclage and medical management for preterm birth prevention in high-risk pregnancies. J Matern Fetal Neonatal Med 2016: 1–6.

73. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22: 305–322.

Interessenkonflikt: Dr. Kyvernitakis erklärt, dass bei der Erstellung des Beitrags kein Interessenkonflikt im Sinne der Empfehlungen des International Commitee of Medical Journal Editors bestand.

Priv.-Doz. Dr. Ioannis Kyvernitakis
Frauenklinik - Zentrum für Ultraschalldiagnostik und Pränatalmedizin
Bürgerhospital und Clementine Kinderhospital Frankfurt
Nibelungenallee 37-41
60318 Frankfurt am Main

i.kyvernitakis@buergerhospital-ffm.de