

Eltern-Kind-Vorsorge neu

Teil V: Maßnahmen zur
Verringerung der
Frühgeburtlichkeit

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Dezember 2011

Projektteam

Projektleitung: Dr. Brigitte Piso, MPH
Projektbearbeitung: Ines Schumacher, MPH
Dr. Brigitte Piso, MPH

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA (Hons)
Handsuche: Veronika Häussler
Externe Begutachtung: Dr. Wolf Kirschner, Leiter der Abteilung Evaluationsforschung bei FB + E (Forschung, Beratung + Evaluation GmbH), Berlin, Deutschland
Interne Begutachtung: Priv.Do. Dr. Claudia Wild

Korrespondenz: Brigitte Piso: brigitte.piso@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden

Schumacher I., Piso B. Eltern-Kind-Vorsorge neu Teil V: Maßnahmen zur Verringerung der Frühgeburtlichkeit. HTA- Projektbericht. 2011; Nr.50 Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

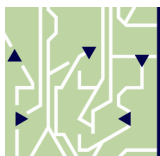
Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die HTA-Projektberichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

HTA-Projektbericht Nr.: 50

ISSN 1992-0488

ISSN online 1992-0496

© 2011 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
Zusammenfassung	7
Summary.....	8
1 Hintergrund und Fragestellungen.....	9
1.1 Ziele und Teilberichte des ersten Projektjahres (2010/11)	9
1.2 Ziele und Teilberichte des zweiten Projektjahres (2011/12)	10
1.3 Hintergrund für Teil V.....	11
2 Methoden.....	13
2.1 Ziel und Fragestellungen.....	13
2.2 Einschlusskriterien.....	14
2.3 Literatursuche.....	15
2.4 Literatúrauswahl	16
2.5 Beurteilung der Qualität der Studien	17
2.6 Datenextraktion.....	17
2.7 Darstellung der Studienergebnisse	17
3 Primärpräventive Maßnahmen zur Verringerung der Frühgeburtlichkeit	19
3.1 Medikamentöse Therapien	19
3.1.1 Hormone	19
3.1.2 Antibiotika.....	20
3.2 Beeinflussung von Lebensstilfaktoren.....	22
3.2.1 Ernährung	22
3.2.2 Änderung des Bewegungsverhaltens.....	27
3.3 Sozialmedizinische und andere Interventionen.....	32
3.4 Zusammenfassung und Diskussion: primärpräventive Maßnahmen	32
4 Screening- Maßnahmen zur Identifikation von Schwangeren mit erhöhtem Frühgeburten- Risiko	33
4.1 Screening auf Gestationsdiabetes.....	33
4.2 Screening auf vaginale Infektionen.....	34
4.3 Screening auf Zervixinsuffizienz	34
4.4 Screening auf erhöhtes fetales Fibronektin.....	35
4.5 Zusammenfassung und Diskussion: Screeningmaßnahmen	37
5 Sekundärpräventive Maßnahmen zur Verringerung der Frühgeburtlichkeit.....	39
5.1 Medikamentöse Therapien	39
5.1.1 Antibiotika.....	41
5.1.2 Probiotika	42
5.1.3 Antihypertensiva.....	43
5.1.4 Thrombozytenaggregationshemmer und Heparin.....	44
5.1.5 Tokolytika.....	45
5.1.6 Andere medikamentöse Therapien	47
5.2 Andere Interventionen	52
5.2.1 Elektive Cerclage	52
5.2.2 Zervikalpessar	53
5.2.3 Professionelle Zahnreinigung	54
5.3 Beeinflussung von Lebensstilfaktoren.....	56
5.3.1 Ernährung	56
5.3.2 Änderung des Bewegungsverhaltens	59
5.3.3 Rauchen	61

5.4	Sozialmedizinische Interventionen	65
5.4.1	Unterstützung von Schwangeren mit erhöhtem Risiko für PTB	65
5.4.2	Telefonische Unterstützung	66
5.4.3	Aufsuchende Dienste für Schwangere mit Alkohol- oder Drogenproblemen	66
5.4.4	Hausbesuche	66
5.5	Zusammenfassung und Diskussion: Sekundärprävention.....	68
6	Limitationen.....	71
7	Fazit	75
8	Literatur.....	79
9	Anhang (Suchstrategie).....	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	16
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1 Einschlusskriterien	14
Tabelle 3.1-1: Übersicht der Studiencharakteristika: medikamentöse Therapie (Primärprävention)	19
Tabelle 3.1-2: Studienergebnisse: medikamentöse Therapie (Primärprävention).....	21
Tabelle 3.2-1: Übersicht der Studiencharakteristika: Ernährung (Primärprävention)	22
Tabelle 3.2-2: Übersicht der Studiencharakteristika: Bewegungsverhalten (Primärprävention).....	27
Tabelle 3.2-3: Studienergebnisse: Beeinflussung von Lebensstilfaktoren (Primärprävention)	28
Tabelle 4-1: Übersicht der Studiencharakteristika: Screening	33
Tabelle 4.4-1: Studienergebnisse: Screening	36
Tabelle 5.1-1: Übersicht der Studiencharakteristika: medikamentöse Therapie - Antibiotika (Sekundärprävention)	39
Tabelle 5.1-2: Übersicht der Studiencharakteristika: medikamentöse Therapie - weitere Arzneimittel (Sekundärprävention).....	40
Tabelle 5.1-3: Studienergebnisse: medikamentöse Therapie (Sekundärprävention).....	48
Tabelle 5.2-1: Übersicht der Studiencharakteristika: andere Interventionen (Sekundärprävention)	52
Tabelle 5.2-2: Studienergebnisse: andere Interventionen (Sekundärprävention).....	55
Tabelle 5.3-1: Übersicht der Studiencharakteristika: Ernährung (Sekundärprävention)	56
Tabelle 5.3-2: Übersicht der Studiencharakteristika: Bewegungsverhalten (Sekundärprävention).....	60
Tabelle 5.3-3: Übersicht der Studiencharakteristika: Rauchen (Sekundärprävention).....	61
Tabelle 5.3-4: Studienergebnisse: Beeinflussung von Lebensstilfaktoren (Sekundärprävention).....	63
Tabelle 5.4-1: Übersicht der Studiencharakteristika: Sozialmedizinische und andere Interventionen (Sekundärprävention).....	65
Tabelle 5.4-2: Studienergebnisse: Sozialmedizinische und andere Interventionen (Sekundärprävention).....	67

Abkürzungsverzeichnis

CI	Confidence intervall
k.A.	keine Angabe
LBW	Low birth weight
MBW	Mean birth weight
NDA	No data available
NICU	Neonatal intensive care unit
NR	Not reported
OR	Odds Ratio
PROM	Premature Rupture of Membranes
PTB	Preterm birth
RCT	Randomised controlled trial
RF	Risikofaktor(en)
RR	Relative risk
SGA	Small-for-gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
MWD	mean weight diffenece

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Thema Frühgeburtlichkeit wurde im bisherigen „Eltern-Kind-Vorsorge neu“- Projekt mehrfach als höchst relevantes Gesundheitsthema identifiziert und zur vertiefenden Analyse ausgewählt. Ziel des vorliegenden Berichtsteils V ist es, geeignete primär- oder sekundärpräventive Maßnahmen sowie Screeningmaßnahmen zu identifizieren, welche die Frühgeburtlichkeit direkt oder indirekt senken könnten.

Methode: Auf Basis einer systematischen Literatursuche in Medline, Embase, der Cochrane Library und CRD wurden auf RCTs basierende systematische Reviews und Metaanalysen, welche im Zeitraum 01/2000 bis 04/2011 publiziert wurden, in die qualitative Analyse eingeschlossen.

Ergebnisse: Für die Primärprävention konnten zwölf zu Screeningmaßnahmen fünf, und zur Sekundärprävention 39 Übersichtsarbeiten identifiziert werden. Für die meisten in dieser Übersichtsarbeit analysierten Interventionen, unabhängig davon ob es sich um primär- oder sekundärpräventive Maßnahmen oder Screening-Maßnahmen handelt, ist keine eindeutig positive oder negative Auswirkung auf die Frühgeburtlichkeit nachweisbar. Für einige wenige Interventionen liegen keinerlei relevante Ergebnisse aus Primärstudien vor, für (etwas weniger als) die Hälfte der Interventionen konnten keine Gruppenunterschiede nachgewiesen werden. Dennoch konnten einige (Einzel-)Interventionen, v.a. für definierte Subpopulationen schwangerer Frauen identifiziert werden, welche einen positiven Einfluss auf das Frühgeburtenrisiko haben dürften. Zu diesen zählen beispielsweise die Zink- bzw. Kalzium- Verabreichung bei mangelernährten/ „unterversorgten“ Frauen oder eine ausgeglichene Energie- und Eiweißzufuhr bei unterernährten Frauen, die Verabreichung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren an Risiko-Schwangere, das Screening auf vaginale Infektionen oder auf erhöhte fetale Fibronectinwerte, die Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern zur Präeklampsieprophylaxe bei Frauen mit vorliegender Schwangerschaftshypertonie, eine Cerclage bei verkürzter Zervix und vorangehender Frühgeburt, die Bettruhe für Frauen mit erhöhtem Blutdruck, aber auch die Ernährungsberatung Schwangerer oder die telefonische Unterstützung für Schwangere mit erhöhtem Frühgeburtenrisiko.

Fazit: Diese „erfolgsversprechenden“ Maßnahmen, sowie jene mit eindeutig positiven Effekten (Raucherinnenentwöhnung und Progesteronverabreichung nach vorausgegangener Frühgeburt), sollten jedenfalls einer detaillierteren Analyse unterzogen werden. Um deren breite Anwendbarkeit zur effektiven Beeinflussung der Frühgeburtlichkeit auf Bevölkerungsebene im Rahmen der Eltern-Kind-Vorsorge prüfen zu können, müssen jedoch auch die Stärke der Assoziationen von Risiko- bzw. protektiven Faktoren auf die Frühgeburtlichkeit sowie die Prävalenzen dieser Faktoren in Bevölkerung berücksichtigt werden. Schließlich sind auch potentielle „strukturelle“ Ursachen der im europäischen Vergleich hohen österreichischen Frühgeburtenrate in Betracht zu ziehen (z.B. Definitionsunterschiede, Einflüsse assistierte Reproduktionstechniken oder der Sectorate).

Ziel: Wirksamkeit bezüglich Frühgeburtlichkeit und Sicherheit von (Einzel-) Maßnahmen in Primär- und Sekundärprävention inkl. Screening darzustellen

system. Literatursuche

Einschluss von 56 systematischen Reviews

selten deutlich positive oder negative Effekte oder keinerlei frühgeburtlichkeitsrelevante Daten aus Primärstudien

großer Teil der Interventionen ohne nachgewiesenem Effekt auf Frühgeburtlichkeit

etliche Interventionen aus unterschiedlichen Bereichen zeigen jedoch positive Trends hinsichtlich PTB-Verringerung, meist für definierte Subpopulationen Schwangerer

„erfolgsversprechende“ Maßnahmen sollten detaillierter analysiert werden, potentieller Effekt auf Bevölkerungsebene aber auch abhängig von Stärke der Assoziationen zwischen RF und PTB sowie Prävalenzen der RF; auch „strukturelle“ Ursachen möglich

Summary

aim: to point out efficacy on preterm birth and safety of primary and secondary preventive measures incl. screenings

systematic literature search

56 systematic reviews included

clearly positive or negative effects or no relevant data on preterm birth rare

many interventions without proven effect on preterm birth

some interventions show at least positive trends, most of them for defined subgroups of pregnant women

„promising“ measures should be analysed in detail,

to assess effects on population level, strengths of association between risk factors and PTB, the prevalence of risk factors as well as potential structural causes have to be taken into consideration

Background: During the first year of our project on the ‘reorientation of the Austrian parent-child preventive care programme’, we identified preterm birth as highly relevant health topic. Therefore we selected this issue for an in-depth analysis for the second year. Aim of this project part V is to identify suitable primary and secondary preventive measures as well as screening methods to reduce the number of preterm births.

Methods: Based on a systematic literature search in Medline, Embase, the Cochrane Library and CRD we included systematic reviews and meta-analyses published between 01/2000 and 4/2011 for qualitative analysis.

Results: We identified twelve reviews on primary prevention, five on screening and 39 on secondary prevention of preterm birth. For most of the measures analysed we didn’t find a clear positive or negative influence on preterm birth. For a few measures we couldn’t find any relevant information, for almost half of the measures we found no between group differences in preterm birth outcomes. Nevertheless we identified some single interventions especially for well defined subgroups of pregnant women, which tend to show a positive effect on preterm birth, e.g. zinc- or calcium supplementation or energy- and protein intake for undernourished women, long-chain polyunsaturated fatty acids for pregnant women at risk (e.g. because of previous preterm birth), the screening for vaginal infections or elevated fetal fibronectin, antiplatelet agents for preeclampsia prophylaxis for women with gestational hypertension, cerclage for women with short cervix and previous preterm birth, bed-rest for women with hypertension, as well as nutritional advice for pregnant women or telephone support for women at risk for preterm birth.

Conclusion: We suggest a detailed analysis of these “promising” measures and those which showed a more distinctive positive effect (smoking cessation programmes and prophylactic progesterone for women with a previous preterm birth). In addition, it will be necessary to take the strengths of association between risk or protective factors with preterm birth and the prevalence of these factors in the population into account to assess the effectiveness and applicability of interventions to reduce preterm birth within a parent-child preventive programme on a population level. Finally, potential “structural” causes of the, compared to other European countries, high Austrian preterm birth rate should be considered (e.g. heterogeneous definitions, influences of assisted reproductive technologies or caesarean sections).

1 Hintergrund und Fragestellungen

1.1 Ziele und Teilberichte des ersten Projektjahres (2010/11)

Das LBI-HTA wurde im Jahr 2010 im Rahmen der Kooperationsvereinbarungen mit dem Bundesministerium für Gesundheit damit beauftragt, eine Entscheidungsunterstützung für eine Neuorientierung in der Eltern-Kind-Vorsorge in Österreich zu erarbeiten. NICHT Aufgabe und Ziel des Projekts war es, den derzeitigen Mutter-Kindpass zu überarbeiten, d.h. auf die zugrundeliegende Evidenz hin zu hinterfragen. Auch war ein NICHT-Ziel, bereits im ersten Projektjahr ein detailliertes, neues Eltern-Kind-Vorsorge Programm zu entwerfen. In diesem ersten Projektjahr (April 2010-März 2011) wurden vier Teilberichte verfasst.

Im Teil I [1] wurde das Spektrum von Risikofaktoren sowie Erkrankungen und deren Häufigkeiten in den definierten Zielgruppen (von der Konzeption bis zum Schuleintritt) abgebildet, die epidemiologischen Daten zusammengeführt und analysiert.

Im Teil II [2] wurden eine Vergleichsanalyse gängiger Praktiken mit ähnlichen Screening-Instrumenten, aber auch Erfahrungen aus internationalen Modellen zu vertiefender Risikogruppen-Versorgung sowie andere innovative Leistungsaspekte zusammengeführt.

Im Teil III [3] wurden die Finanzierungs- und Anreizstrukturen (Kostenträger, Finanzierungsströme, LeistungsempfängerInnen) und die Kosten/Ausgabenstrukturen der derzeitigen „Eltern-Kind-Leistungen“ von der Konzeption bis zum Schuleintritt dargestellt.

In Teil IV [4] wurden schließlich basierend auf den Teilberichten I-III zusammenfassend folgende Ergebnisse des ersten Projektjahres erzielt:

„Gesamtösterreichische Daten gibt es vorwiegend für Mortalitätsangaben, sozio-ökonomische Lebensbedingungen, stationäre Krankenhausaufenthalte und im Geburtenregister erfasste Gesundheitsbedrohungen. Zusätzlich wurden einige Informationen aus regionalen Registern oder Studien bezogen. Für die Mehrzahl der Gesundheitsbedrohungen musste –mangels österreichischer Datenquellen- zur Angabe von deren Häufigkeit auf internationale Daten zurückgegriffen werden.

Häufige und potentiell lebensbedrohliche Erkrankungen bzw. solche mit schwerwiegenden Folgen konnten drei Gruppen zugeordnet werden („klassische, medizinische Erkrankungen“, „Frühgeburtlichkeit inkl. Ursachen und Folgen“ sowie „soziodemographische und durch Lebensumfeld bzw. Lebensstil beeinflusste Gesundheitsbedrohungen“).

Die vier identifizierten Hauptrisikogruppen sind junge Frauen (≤ 19 Jahre) und Frauen ≥ 40 Jahre, Frauen mit chronischen Vor- bzw. Suchterkrankungen, Frauen (Familien) und Kinder in deprivierten sozio-ökonomischen Umständen und Schwangere, die Mehrlinge erwarten sowie Frühgeborene.

Entscheidungsgrundlage für Neuorientierung in der Eltern-Kind-Vorsorge

Teil I „Epidemiologie“: Darstellung von Erkrankungen, deren Häufigkeiten und Risikofaktoren

Teil II: Vergleich internationaler Policies und Vorgehensweisen

Teil III: Darstellung von Finanzierungs- und Anreizsystemen

Ergebnisse Teil IV:

Mangel an Österreichischen Datenquellen

3 Gruppen häufigster und folgenswerster Gesundheitsbedrohungen

4 Hauptrisikogruppen von Frauen, Kindern, Familien

unterschiedliche Ansätze und Voraussetzungen der „Vorsorge“ (von Gesundheitsförderung bis Sekundärprävention)

kritische organisatorische Aspekte (elektronische Umsetzung, Inanspruchnahme, aufsuchende Hilfen)

gemeinsame nationale Policy-Initiative unterschiedlicher Zuständigkeitsbereiche sinnvoll

Gesundheitsförderungsmaßnahmen (z.B.: Arbeitsmarkt-, sozial-, und bildungspolitische Maßnahmen) sind sinnvoll, um die Ursachen für die Erkrankungshäufigkeit in Familien aus deprivierten sozio-ökonomischen Verhältnissen zu beeinflussen. Primäre Präventionsmaßnahmen können angewendet werden, wenn vermeidbare und damit beeinflussbare spezifische Krankheitsursachen bekannt sind. Früherkennungsuntersuchungen auf Bevölkerungsebene (Screening) müssen definierten Anforderungen entsprechen, um tatsächlich mehr Nutzen als Schaden hervorzurufen. Um die Folgen von (durch Screening identifizierten) Gesundheitsbedrohungen zu reduzieren, müssen schließlich wirksame, sekundärpräventive Maßnahmen (inkl. entsprechender Institutionen/ Fachkräfte) verfügbar sein und auch in Anspruch genommen werden.

Neben der elektronischen Umsetzung der Datenerfassung und -auswertung wurden das (verbesserungswürdige) Inanspruchnahmeverhalten und die (derzeit nicht/kaum in die Eltern-Kind-Vorsorge integrierten) aufsuchenden Dienste als kritische Punkte bezüglich einer Neuorganisation der Eltern-Kind-Vorsorge identifiziert.

Aufgrund unterschiedlicher Ansätze der Eltern-Kind-Vorsorge (von Gesundheitsförderung bis Sekundärprävention) erscheinen gemeinsame Bemühungen unterschiedlicher Zuständigkeitsbereiche zur Verbesserung der Gesundheit von Eltern und Kindern in Österreich sinnvoll.“

1.2 Ziele und Teilberichte des zweiten Projektjahres (2011/12)

zweites Projektjahr:

Das nun laufende zweite Projektjahr (April 2011-März 2012) soll durch eine Vertiefung in einzelnen inhaltlichen Schwerpunkten eine fundierte Wissensbasis bilden, damit ein weiterer Schritt in Richtung einer, dem heutigen Bedarf angepasster „Eltern-Kind-Vorsorge neu“ gegangen werden kann.

vertiefende, weiterführende Arbeiten zu

Als Themenfelder für das zweite Projektjahr wurden, weiterführend zu den abgeschlossenen Projektberichten I-IV, die Bereiche Frühgeburtlichkeit, aufsuchende Hilfen, elektronische Optionen in der Eltern-Kind-Vorsorge und Budget-Impact ausgewählt:

Frühgeburtlichkeit (Teil V)

Zum spezifischen Hintergrund und den Zielen des vorliegenden Teils V siehe Kapitel 1.3 und 2.1.

aufsuchenden Hilfen (Teil VI)

In Teil VI soll ein Länderüberblick zu den Ausbildungsmöglichkeiten und Berufsbildern im Bereich aufsuchende Hilfen sowie den damit verbundenen Kompetenz- und Einsatzbereichen gegeben werden sowie Ländererfahrungen und Evidenzprofile zu aufsuchenden Hilfen zusammengefasst und erhoben werden. Weiters sollen bereits angebotene aufsuchende Hilfen in Österreich zusammengefasst und Evaluierungserfahrungen (z.B. Inanspruchnahme, Akzeptanz) dargestellt werden. Abschließend sollen auf Basis dieser Informationen mögliche Modelle für aufsuchende Schwangeren- bzw. Eltern-Kind-Hilfen in Österreich diskutieren werden.

In Teil VII sollen auf Basis der Projektberichte I-IV, sowie ergänzt durch eine Auswahl an nationalen und internationalen „elektronischen“ Eltern-Kind-Initiativen Informationsverarbeitungs- und Kommunikations-Komponenten (IK-Komponenten)¹ einer ‚neuen‘ Eltern-Kind-Vorsorge identifiziert werden. In der Folge wird die Umsetzbarkeit der identifizierten IK-Komponenten als Teil von ELGA oder in alternativer Form geprüft. Umsetzungsmöglichkeiten und –hürden sollen dargestellt werden.

**elektronischer
Umsetzung
(Teil VII)**

Ziel des Projektteils VIII ist eine Bewertung der finanziellen Konsequenzen (Budget Impact), die mit der Einführung einer Eltern-Kind-Vorsorge neu – insbesondere unter Berücksichtigung aufsuchender Hilfen (Teil VI) und einer elektronischen Umsetzung (Teil VII) – für die involvierten Kostenträger einhergehen. Dabei sollen ausdrücklich potenzielle Umverteilungen oder Einsparungen (cost-offsets) berücksichtigt werden.

**Budget Impact
(Teil VIII)**

1.3 Hintergrund für Teil V

Das Thema Frühgeburtlichkeit wurde im bisherigen „Eltern-Kind-Vorsorge neu“- Projekt mehrfach als höchst relevantes Gesundheitsthema identifiziert:

**Frühgeburtlichkeit
(Teil V)**

In Teil I wurde bereits auf unterschiedliche Definitionen von Frühgeborenen und daraus folgenden Unterschieden in Zahlenangaben (je nach Definition bzw. Datenquelle) verwiesen und angegeben, dass Österreich (mit 11% nach Gestationsalter) europaweit Spitzenreiter in der Prävalenz von Frühgeburten ist.

**Ö mit 11% Frühgeburten
nach Gestationsalter
Europäischer
Spitzenreiter**

Bei dem „Ranking“ der Gesundheitsbedrohungen nach deren Häufigkeit und Schweregrad der Folgen in Teil IV wurde der gesamte Bereich der Frühgeburtlichkeit, inkl. deren Ursachen und Folgen als eigenständige Kategorie der häufigen und potentiell lebensbedrohlichen Gesundheitsbedrohungen identifiziert [5]. Unter den vier in Teil IV identifizierten Hauptrisikogruppen, die ein allgemein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen, wurden insbesondere „Schwangere, die Mehrlinge erwarten bzw. Frühgeborene“ als eigenständige Risikogruppe benannt [5].

**Frühgeburt und Folgen
als häufige und
potentiell tödliche
Gesundheitsbedrohung

Mehrlingsschwangere
und Frühgeborene
vulnerable Risikokruppe**

¹ IK-Komponenten sind beispielsweise Daten, Dokumente, Nachrichten, Register, Einstufungen (z.B.: in Risikogruppen), Überweisungen, Nachweise/ Bestätigungen, Benachrichtigungen, Abrechnungen, Formen medialer Verbreitung, Übermittlungen/ Transfers, Interaktionen, Algorithmen und zugehörige Informationssysteme

2 Methoden

2.1 Ziel und Fragestellungen

Ziel des vorliegenden Berichtsteils V ist es, geeignete Maßnahmen zu identifizieren, welche die Anzahl Frühgeborener direkt oder indirekt senken könnten. Die PIKO Fragestellungen lauten:

- ✦ Primärprävention: Sind primärpräventive Maßnahmen zur Verringerung der Frühgeburtlichkeit für alle Schwangeren im Vergleich zu deren Routineversorgung im Hinblick auf die Senkung der Frühgeborenenrate, Verringerung der kindlichen Mortalität und Morbidität wirksam und sicher (interventionsbedingte Komplikationen/ Belastungen für Mutter und Kind)?
- ✦ Screening: Sind Screening- Maßnahmen zur Identifizierung eines erhöhtes Risikos für Frühgeburtlichkeit für alle Schwangeren im Vergleich zu deren Routineversorgung ohne Screening im Hinblick auf die Senkung der Frühgeborenenrate, Verringerung der kindlichen Mortalität und Morbidität wirksam und sicher (interventionsbedingte Komplikationen/ Belastungen für Mutter und Kind)?
- ✦ Sekundärprävention: Sind sekundärpräventive Maßnahmen zur Verringerung der Frühgeburtlichkeit für Schwangere mit diagnostiziertem erhöhtem Risiko für Frühgeburtlichkeit im Vergleich zu deren Routineversorgung im Hinblick auf die Senkung der Frühgeborenenrate, Verringerung der kindlichen Mortalität und Morbidität wirksam und sicher (interventionsbedingte Komplikationen/ Belastungen für Mutter und Kind)?

Die Unterscheidung bzw. Zuordnung von Maßnahmen als entweder primär- oder sekundärpräventive Intervention wird in der Literatur uneinheitlich benützt. Für diesen Bericht wurden folgenden Definition angewandt:

Interventionen, die für alle Frauen, unabhängig von deren Risiko für eine Frühgeburt, eingesetzt werden, werden als primärpräventive Maßnahmen angesehen.

Interventionen, welche Frauen betreffen, die bereits „at risk“ für eine Frühgeburt oder prädisponierende Faktoren (z.B. Präeklampsie) sind, werden zu den sekundärpräventiven Maßnahmen gezählt, da zur Einschätzung des erhöhten Risikos bereits eine „Screeningmaßnahme“ im weiteren Sinne (z.B. Anamnese, Erhebung möglicher Risikofaktoren wie vorangegangener Frühgeburt, Mehrlingsschwangerschaft oder Alter der Schwangeren) vorausgegangen sein musste.

PIKO Fragestellungen zu Wirksamkeit und Sicherheit von

primärpräventiven,

Screening-

und sekundärpräventiven Maßnahmen zur Verringerung der Frühgeburtlichkeit

Primärprävention: Interventionen für alle Schwangeren ohne Risikodifferenzierung

Sekundärprävention: Interventionen für Schwangere „at risk“

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Tabelle 2.2-1 *Einschlusskriterien*

Population	asymptomatische Schwangere <37. SSW (ohne Zeichen einer bereits drohenden Frühgeburt wie vorzeitiger Wehentätigkeit oder vorzeitigem Blasensprung (PROM))
Intervention	primärpräventive Maßnahmen zur Verringerung der Frühgeburtlichkeit (für alle Schwangeren) Screening-Maßnahmen, um Frauen mit erhöhtem Frühgeburtenrisiko zu identifizieren sekundärpräventive Maßnahmen zur Verringerung der Frühgeburtlichkeit (für Schwangere mit bereits identifiziertem erhöhtem Risiko)
Kontrolle	Routinevorsorge/ -versorgung ohne spezifischer Intervention, Placebo
Outcome	Primärere Outcomes*: <i>Wirksamkeit</i> (Kind): Frühgeburt <37. SSW Frühgeburt <34. bzw. <32. SSW Geburtsgewicht <2500g Sekundäre Outcomes: <i>Wirksamkeit</i> (Kind): Mortalität (fetal, perinatal, neonatal) Transfer auf neonantologische Intensivstation (NICU) <i>Wirksamkeit</i> (Mutter): Mütterliche Mortalität <i>Sicherheit</i> (Mutter/Kind): Interventionsbedingte Komplikationen für Mutter und/ oder Kind
Setting	unabhängig vom Ort der Intervention, jedenfalls in industrialisierten Ländern
Studientypen	systematische Reviews oder Metaanalysen auf Basis von RCTs oder pseudo-RCTs; publiziert zwischen 01/2000 und 04/2011

*zumindest einer der genannten primären Outcomeparameter musste in den analysierten Übersichtsarbeiten als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert worden sein

2.3 Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde vom 19. bis 21.4.2011 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✧ Medline via Ovid
- ✧ Embase
- ✧ Cochrane Database of Systematic Reviews
- ✧ CRD (DARE, NHS EED, HTA)

Die systematische Suche wurde in Medline und Embase auf systematische Reviews, sowie auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 705 bibliographische Zitate vor. Als Beispiel für die Suchstrategie findet sich jene für Ovid Medline im Anhang (Kapitel 9). Die gesamte Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

Durch Handsuche wurden zusätzliche 26 Arbeiten identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 731 erhöhte.

**systematische
Literatursuche in
Medline, Embase,
Cochrane Library und
CRD**

**Einschränkungen nach
Studientypen und
Sprache**

**nach Deduplizierung
705 bibliographische
Zitate**

**mit Handsuche gesamt:
731**

2.4 Literatursauswahl

PRISMA Diagramm

Insgesamt standen 731 Quellen für die Literatursauswahl zur Verfügung. Den Einschlusskriterien entsprechend, wurde nur Literatur aus dem Zeitraum 01/2000 bis 04/2011 zur Durchsicht herangezogen. 155 Volltextartikel wurden bestellt und von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Falls zu einer identen Fragestellung mehrere Reviews verfügbar waren, wurde nur der rezenteste, qualitativ hochwertigste Review in die qualitative Analyse eingeschlossen. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2.4-1 dargestellt:

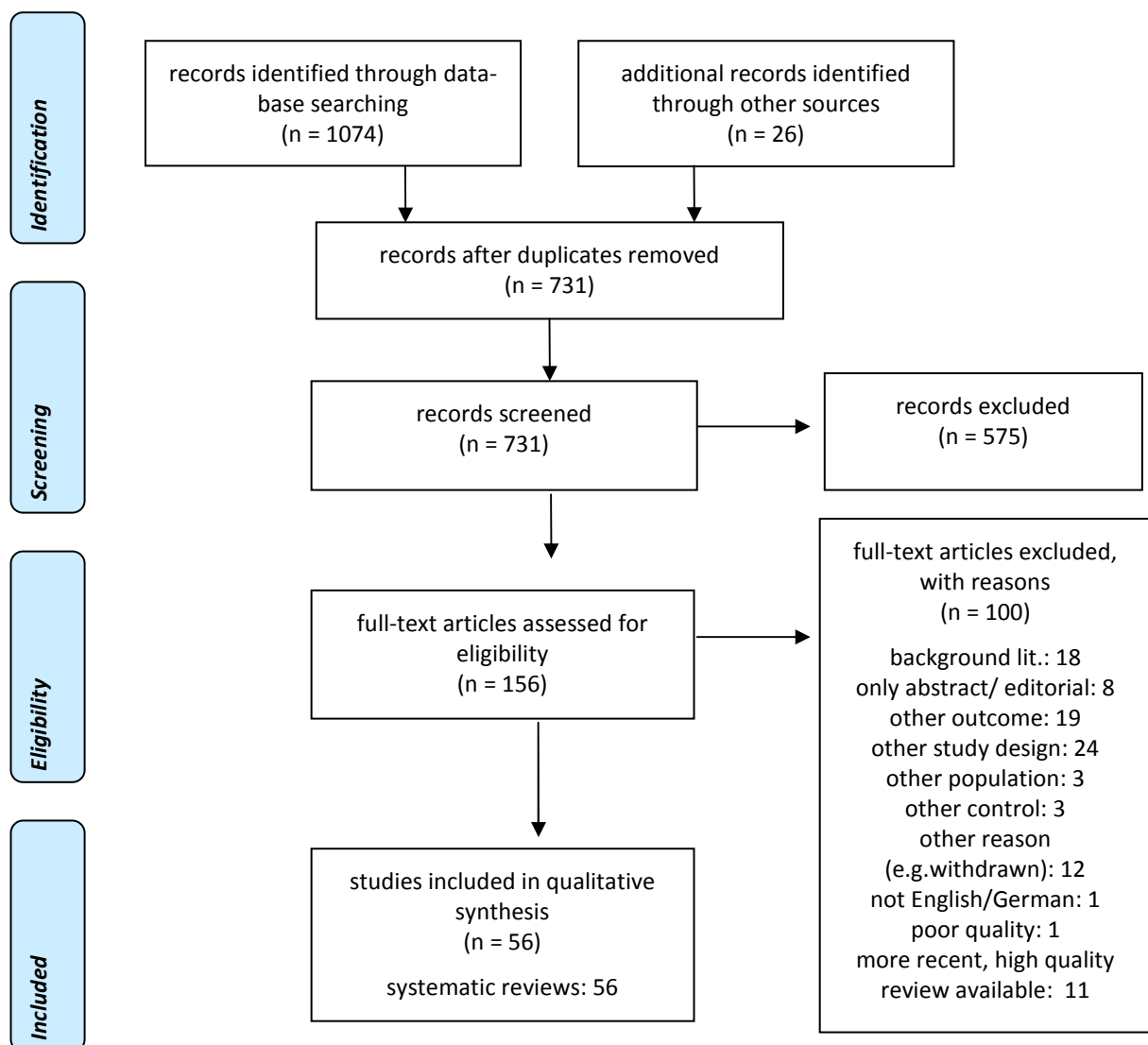


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

2.5 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [6].

2 ReviewerInnen

2.6 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

2.7 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellungen liegen gesamt 56 Übersichtsarbeiten vor.

**Einschluss von 56
systematischen
Übersichtsarbeiten**

Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der ausgewählten Übersichtsarbeiten sind in den Tabellen der jeweiligen Kapitel dargestellt.

3 Primärpräventive Maßnahmen zur Verringerung der Frühgeburtlichkeit

Unter Primärpräventiven Maßnahmen werden die Interventionen angeführt, welche alle Schwangeren betreffend angewendet wurden, ohne dass die Frauen zuvor hinsichtlich eines Risikos für eine Frühgeburt untersucht wurden.

3.1 Medikamentöse Therapien

Zwei medikamentöse Interventionen wurden als primärpräventive Maßnahmen in systematischen Reviews untersucht: zu diesen zählen die nur mehr historisch relevante Östrogengabe [7], sowie die prophylaktische Antibiotikagabe [8] zur Verringerung mütterlicher und kindlicher Infektionen.

medikamentöse Therapien:
zwei Reviews zu Östrogenen bzw. Antibiotika

Tabelle 3.1-1: Übersicht der Studiencharakteristika: medikamentöse Therapie (Primärprävention)

author, year, ref. number	Bamigboye 2003 [7]	Thinkamrop 2002 [8]
title	oestrogen supplementation for preventing miscarriages and other adverse pregnancy outcomes	prophylactic antibiotic administration during second and third trimester in pregnancy for preventing infectious morbidity and mortality
time span	1950 - 1988	1990 - 2006
number of included studies	7	9
number of patients	2839	3223
point of Intervention	any gestational age	14 - 34 weeks

3.1.1 Hormone

Die Gabe von Östrogenen (Diethylstilbestrol) in der Schwangerschaft [7] führte zu einem signifikanten Anstieg von Frühgeburten (<38. SSW RR 1.61 [95% CI 1.28, 2.02], 3 Studien, 2173 Frauen) und Kindern mit geringem Geburtsgewicht (<2500g RR 1.48 (95% CI 1.09, 2.00], 2 Studien, 1966 Babys). Darüber hinaus führte die Östrogengabe zu einem signifikanten Anstieg von Fehlgeburten, Hodenanomalien bei Buben, vaginaler Adenosis und/oder Uteruspolypen sowie primärer Infertilität bei Mädchen. Bei letzteren zeigte sich weiteres auch ein Trend zu einer höheren Rate an Krebsfällen (sowohl im Bereich der Zervix als auch allgemein).

Östrogenverabreichung führte zu signifikanter Zunahme von Frühgeburten und hatte zahlreiche Nebenwirkungen daher heute obsolet

3.1.2 Antibiotika

prophylaktische AB-
Therapie:
keine
Gruppenunterschiede
bezüglich
-PTB <37. SSW,
-LBW <2500g,
-perinatale Mortalität

Ein systematischer Review [8] befasste sich mit der prophylaktischen Gabe von Antibiotika im zweiten oder dritten Trimenon (14. bis 34. SSW) der Schwangerschaft, um die Morbidität und Mortalität aufgrund von Infektionen zu verringern. In diese Übersichtsarbeit wurden 9 RCTs mit insgesamt 3223 Schwangeren eingeschlossen. Eine Studie berichtete jedoch keine der relevanten Outcomeparameter, so dass sich die Ergebnisse auf insgesamt 8 RCTs mit 2508 Schwangeren beziehen. Der Review betrachtete sowohl alle („unselected“) Frauen, sowie Frauen „at high risk“ (Schwangere mit einer symptomatischen Infektion). Die Ergebnisse für Frauen „at high risk“ finden sich in diesem Bericht im Kapitel der sekundärpräventiven Maßnahmen (siehe Kapitel 5.1.1). Die Ergebnisse für alle Frauen der Studienpopulation (unselected women), welchen Antibiotika prophylaktisch verabreicht wurde, zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Placebo oder kein Medikament) keine Veränderung der Frühgeborenen <37. SSW (RR 1.12 [95% CI 0.68, 1.85], 4 Studien, 556 Frauen), die Frühgeburtlichkeit vor der 32. bzw. 34. SSW, sowie Angaben zur mütterlichen Mortalität wurden nicht erhoben. Auch bezüglich des LBW <2500g (RR 0.83 [95% CI 0.30, 2.32], 2 Studien, 555 Frauen) sowie der perinatalen Mortalität (RR 0.19 [95% CI 0.01, 3.81], 1 Studie, 229 Frauen) zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Für die Zuweisung zur NICU sowie zu Komplikationen der Mutter waren nicht genügend Daten für eine Auswertung vorhanden, bei den kindlichen Komplikationen konnten nur ausreichend Daten zu geburtlichen Abnormalitäten ausgewertet werden, diese waren nicht signifikant verändert. Für die Auswertung weiterer Komplikationen standen nicht genügend Daten zur Verfügung.

Tabelle 3.1-2: Studienergebnisse: medikamentöse Therapie (Primärprävention)

author, year, ref. number	outcome measures child						outcome measures mother	
	PTB <37 weeks	PTB <32 weeks	LBW <2500g	mortality	NICU	complication(s)	mortality	complication(s)
Bamigboye 2003 [7]	<38 weeks: RR 1.61 [1.28, 2.02], 3 studies, n=2173	NR	RR 1.48 [1.09, 2.00], 2 studies, n=1966	miscarriage: RR 1.37 [1.08, 1.74], 5 studies, n=2379; stillbirth: 0.97 [0.52, 1.80], 3 studies, n=2174; neonatal death: 1.62 [0.86, 3.07], 2 studies, n=1793	NR	cancer of genital tract (f): RR 1.50 [0.65, 3.44], 1 study, n=1361; primary infertility (f): RR 2.34 [1.55, 3.55], 1 study, n=796; adenosis of vaginal and/or cervix and uterine polyps: RR 18.17 [7.65, 43.16], 1 study, n=365; testicular abnormality (m): RR 2.32 [1.71, 3.13], 2 studies, n=879; infertility (m): RR 0.92 [0.58, 1.44], 2 studies, n=758	NR	cancer (long term): NDA
Thinkamrop 2002 [8] (unselected women)	RR 1.12 [0.68, 1.85], 4 studies, n=556	NR	RR 0.83 [0.30, 2.32], 2 studies, n=555	perinatal mortality: RR 0.19 [0.01, 3.81], 1 studies, n=229	insuff. data	neonatal sepsis: insuff. data; congenital abnormality: RR 1.49 [0.20, 11.14], 2 studies, n=463; abnormal neurological development: RR insuff. data	NR	side effects: insuff. data

NDA no data available (outcome of interest for systematic review/metaanalysis, but not reported in included studies); NR not reported (outcome not addressed in systematic review/ metaanalysis); **bold** statistically significant effect

3.2 Beeinflussung von Lebensstilfaktoren

3.2.1 Ernährung

8 Reviews zur Ernährung eingeschlossen

Zu primärpräventiven Maßnahmen, welche auf Änderungen in der Ernährung beruhen, konnten 9 systematische Reviews, die in Summe 155514 Frauen in 131 Studien umfassen, eingeschlossen werden [9-17]. Die Studiencharakteristika sind in Tabelle 3.2-1 dargestellt.

Tabelle 3.2-1: Übersicht der Studiencharakteristika: Ernährung (Primärprävention)

author, year, ref. number	Duley 2005 [15]	Rumbold 2008 [11]	Thaver 2006 [16]	Rumbold 2011 [17]	Meher 2006 [14]	Mahomed 2007 [13]	Hofmeyr 2011 [9]	Makrides 2006 [10]	Pena-Rosas 2009 [12]
title	altered dietary salt for preventing pre-eclampsia and its complications	antioxidants for preventing pre-eclampsia	pyridoxine (vitamine B6) supplementation in pregnancy	vitamin supplementation for preventing miscarriage	garlic for preventing pre-eclampsia and its complications	zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome	supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems	marine oil and other prostaglandin precursor supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction	effects and safety of preventive oral iron or iron + folic acid supplementation for women during pregnancy
time span	1997 - 1998	1994 - 2006	1960 - 1984	1942 - 2008	2001	1983 - 2005	1987 - 2009	1992 - 2003	1947 - 2008
number of included studies	2	10	5	28	1	17	13	6	49 (45 no treatment)
number of patients	603	6533	1646	96674	100	8273	15730	2755	23200
point of Intervention	12-20 weeks	<29 weeks	any gestational age	planning pregnancy/ <20 weeks of gestation	28-32 weeks	<27 weeks	any gestational age	<16 weeks or > 16 weeks	any gestational age

Nahrungszusammensetzung

Ein Review [15] umfasste 2 RCTs mit 603 Patientinnen, die Intervention erfolgte nach der 12. Schwangerschaftswoche. Untersucht wurde inwieweit sich unterschiedliche **Salzmengen** im Essen auf den Blutdruck und somit die Präeklampsie auswirkten. Verglichen wurde die normale Verwendung von Salz mit einer verringerten Dosis (Reduktion auf 20 oder 50 mmol/Tag) während der Schwangerschaft. Die Ergebnisse zeigten jedoch keine signifikante Reduktion für frühgeburtlichkeitsrelevante Outcomes. So wies weder die PTB <37. Wochen signifikante Unterschiede auf (RR 1.08 [95% CI 0.46, 2.56], 1 Studie, 242 Frauen), noch die perinatale Mortalitätsrate für das Kind (RR 1.92 [95% CI 0.18, 21.03], 2 Studien, 409 Babys). Auch die Zuweisung zu NICU konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant vermindert werden (RR 0.98 [95% CI 0.69, 1.40], 1 Studie, 361 Babys). Für PTB <34. Wochen, mütterliche Mortalität und Nebenwirkungen der „The-

verringertes Salzkonsum:
keine Unterschiede bezüglich
-PTB <37. SSW,
-perinataler Mortalität,
-NICU-Zuweisung

rapie“ waren in den Primärstudien keine Daten verfügbar, die anderen Outcomes wurden nicht untersucht.

Vitamine

Inkludiert wurden 3 systematische Reviews die 43 Studien mit 105853 Schwangeren bzw Frauen, die eine Schwangerschaft planten, einschlossen [11, 16, 17]. Während die Gabe von Vitamin B6 unabhängig vom Gestationsalter erfolgte [16], wurden für Antioxidantien nur Frauen <29. SSW erfasst [11]. Ein weiterer Review [17] untersuchte verschiedene Kombinationen von Vitaminen und/oder Fohlsäure bei Schwangeren sowie Frauen, die eine Schwangerschaft planten.

Jegliche Vitaminverabreichung (unabhängig von der Art des Vitamins) [17] zeigte in keinem der analysierten Endpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (PTB < 37.SSW: RR 1.02 [95% CI 0.94, 1.10], 8 Studien, 27414 Frauen; PTB < 34. SSW: RR 0.93 [95% CI 0.75, 1.15], 4 Studien, 4181 Frauen; MWD: 16.99 [-37.66, 71.64], 5 Studien, 7497 Frauen; SGA: RR 0.96 [0.84, 1.08], 7 Studien, 9356 Frauen; ebenfalls n.s. für kindliche Mörlichkeit, NICU-Aufnahme, kongenitale Missbildungen und mütterliche Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten). Einzig Bauchschmerzen traten in der Interventionsgruppe häufiger auf (abdominal pain: RR 1.63 [1.12, 2.36], 1 Studie, 1734 Frauen).

Bei **Antioxidantiengabe (Vitamin C und E alleine oder in Kombinationen mit Fischöl, Aspirin, Lycopren, rotem Palmöl, Selen)** [11] zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe insgesamt eine leichte Erhöhung der Frühgeburtlichkeit, welche allerdings keine statistische Signifikanz erreichte (PTB <37 Wochen: RR 1.10, [95% CI 0.99, 1.22], 5 Studien, 5198 Frauen; PTB <34 Wochen: RR 1.19, [95% CI 0.98, 1.45], zwei Studien, 4651 Frauen bzw. PTB <28 Wochen: RR 1.07, [95% CI 0.55, 2.06], 2 Studien, 2077 Frauen). Ausschließlich in einer kleinen Studie, in welcher **Vitamin C alleine** (früher als in den anderen Studien, nämlich vor der 26. SSW) verabreicht wurde, war der Gruppenunterschied signifikant (RR 1.43, [95% CI 1.03, 1.99], eine Studie, 200 Frauen). Es zeigte sich bei Antioxidantiengabe insgesamt kein Gruppenunterschied hinsichtlich der kindlichen Mortalität, weder beim kombinierten Endpunkt „baby death“ (RR 1.12 [95% CI 0.81, 1.53], 4 Studien, 5144 Babys) noch in den Untergruppen „Fehl- oder Totgeburt“ (RR 1.32 [95% CI 0.92, 1.90], 4 Studien, 5144 Babys) und „Säuglingssterblichkeit“ (RR 0.59 [95% CI 0.28, 1.23], 3 Studien, 4748 Babys). Das Risiko der Müttersterblichkeit, sowie der Aufenthalt auf einer NICU >4 Tage war in keiner der Gruppen signifikant erhöht (Müttersterblichkeit: RR 1.00 [95% CI 0.06, 16.01], 2 Studien, 4272 Frauen; NICU: RR 0.60 [95% CI 0.27, 1.37], 1 Studie, 1853 Frauen). Für weitere Outcomes (interventionsbedingte Komplikationen) waren zu wenige Daten verfügbar.

**Vitamine:
3 Reviews**

**jegliche
Vitaminverabreichung:**

**keine Unterschiede
bezüglich**
-PTB <37. und <34.SSW,
-MWD, SGA
-kindlicher Mortalität
-NICU-Zuweisung
-kongenitale
Missbildungen
-mütterlicher
Nebenwirkungen
(Ausnahme:
Bauchschmerzen)

**Antioxidantiengabe (Vit.
C +/- E oder anderen
Zusätzen):**

**nicht signifikante
Erhöhung der PTB <37.
und <34. SSW
(signifikant erhöht bei
reiner Vitamin C
Verabreichung -jedoch
nur eine Studie)**

**keine
Gruppenunterschiede
bezüglich**
-kindlicher und
mütterlicher Mortalität,
-NICU Aufenthaltsdauer

<p>Vitamin C alleine: -mehr PTB<37.SSW (s.o.) keine Unterschiede bezüglich -PTB <34. SSW, -kindlicher Mortalität</p> <p>Vit. C+E: w.o. keine Gruppenunterschiede (Ausnahme Bauchschmerzen)</p>	<p>Die im o.g. Review zur alleinigen Vitamin C Verabreichung eingeschlossene Studie wurde auch als einzige Studie zur Vitamin C Verabreichung in einem anderen Cochrane Review (vitamin supplementation for preventing miscarriage) [17] identifiziert. Die in dieser Übersichtsarbeit zusätzlich ausgewiesenen Ergebnisse zeigten keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der PTB < 34.SSW und der kindlichen Mortalität. Zu Einflüssen auf das Geburtsgewicht, die NICU-Zuweisung, sowie zu kindlichen und mütterlichen Komplikationen waren keine Daten aus der Primärstudie verfügbar. Bei den in dieser Übersichtsarbeit ebenfalls (w.o.) analysierten Effekten der kombinierten Verabreichung von Vitamin C + E und dem Gesamtergebnis aller eingeschlossenen Studien (Vitamin C +/- E) zeigten sich wie im o.g. Review, bei unterschiedlicher Anzahl eingeschlossener Studien, keinerlei signifikante Gruppenunterschiede (Ausnahme: Bauchschmerzen für die Kombination von Vitamin C+E).</p>
<p>Vitamin A oder Betakarotin: keine Unterschiede bezüglich -PTB <37. SSW, -kindlicher Mortalität</p>	<p>Zur Verabreichung von Vitamin A (oder Betakarotin) standen aus den Primärstudien nur Informationen zur PTB< 37. SSW und der kindlichen Mortalität zur Verfügung, welche im Placebo-Vergleich keine signifikanten Gruppenunterschiede aufwiesen (PTB<37. SSW: Vitamin A: RR 1.04 [95% CI 0.89, 1.21], 1 Studie, 11723 Frauen, Betakarotin: RR 1.01 [95% CI 0.86, 1.18], 1 Studie, 11303 Frauen, Vitamin A oder Betakarotin: RR 1.02 [95% CI 0.89, 1.17], 1 Studie, 17373 Frauen).</p>
<p>Vitamin B6: keine Daten für PTB in Primärstudien signifikante Verminderung des Geburtsgewichts in einer kleinen Studie</p>	<p>Für Vitamin B6 [16] konnte nur eine Aussage zum durchschnittlichen Geburtsgewicht (MWD) gemacht werden (geringe, jedoch signifikante Verminderung des Gewichts: MWD -0.23 [95% CI -0.42, 0.04]), welche auf einer einzigen Studie mit 33 Kindern beruht. Für andere Outcomes standen entweder zu wenige Daten zur Verfügung (interventionsbedingte Komplikationen wie Krämpfe oder Benommenheit) oder sie wurden in den zugrundeliegenden Studien nicht untersucht (PTB, Sterblichkeit).</p>
<p>Multivitamine+Folsäure keine Unterschiede bezüglich -PTB <37. SSW, -MWD, SGA -kindlicher Mortalität -kongenitaler Fehlbildungen</p>	<p>Die Verabreichung von Multivitaminpräparaten mit Folsäure zeigte im Vergleich zu keiner Vitamin- und Folsäuresupplementation keinerlei signifikante Gruppenunterschiede (PTB < 37. SSW: RR 1.01 [95% CI 0.91, 1.12], 1 Studie, 5502 Frauen; MWD 3.0 [95% CI -24.15, 30.15], 1 Studie, 4862 Frauen; SGA: RR 0.91 [95% CI 0.63, 1.32], 1 Studie, 186 Frauen; keine Daten zu Multivitaminen ohne Folsäurezusatz). Auch die kindliche Mortalität und kongenitale Fehlbildungen wurden nicht signifikant beeinflusst. Zu Multivitaminen ohne Folsäure oder Multivitaminen mit/ohne Folsäure lagen aus der jeweils einen zugrunde liegenden Primärstudie nur Daten für Totgeburt und angeborene Fehlbildungen vor, welche im Vergleich zu keiner Multivitamin-supplementation ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede aufwiesen.</p>
<p>für Multivitamine ohne oder mit/ohne Folsäure keine Daten zu PTB oder Geburtsgewicht</p>	
<p>Folsäure: keine Daten für PTB und LBW</p>	<p>Zur alleinigen Folsäure-Verabreichung liegen keine Daten zur Beeinflussung der Frühgeburtslichkeit oder der LBW im Placebovergleich oder im Vergleich zu keiner (jedweder) Vitamin/Folsäure- Supplementation vor. Das mittlere Geburtsgewicht wurde signifikant erhöht (MWD 312.0 [95% CI 108.51, 515.48], 1 Studie, 29 Frauen), dieses Ergebnis beruht allerdings auf einer einzigen Studien mit nur 29 Frauen. Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen wurden nicht signifikant beeinflusst, zu den anderen Outcomes waren keine Daten aus Primärstudien verfügbar. Die einzig verfügbaren Informationen hinsichtlich der Beeinflussung der Frühgeburtslichkeit und eines Geburtsgewichts <2500g beziehen sich auf die kombinierte Verabreichung von Folsäure mit Multivitaminen, wo keine Gruppenunterschiede im Vergleich zu keiner Supplementation festgestellt werden konnte (für PTB<37.SSW werden im Review 2 Studien separat angeführt: RR 1.01 [95%</p>
<p>Folsäure+Multivitamin: keine Unterschiede bezüglich -PTB <37. SSW, -LBW, MWD, SGA -kindlicher Mortalität -kongenitaler Fehlbildungen</p>	

CI 0.91, 1.12], 1 Studie, 5502 Frauen bzw. RR 1.01 [0.65, 1.56], 1 Studie, 75 Frauen, LBW <2500g: RR 0.91 [95% CI 0.63, 1.32], 1 Studie, 186 Frauen). Auch für andere berichtete Outcomes (MWD, SGA, Totgeburt, neonatale Mortalität und kongenitale Fehlbildungen) wurden in diesem Gruppenvergleich keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt.

Andere Nahrungsergänzungsmittel

Als weitere Nahrungsergänzung wurden Knoblauch [14], Kalzium [9], Eisen alleine oder in Kombination mit Folsäure [12], Zink [13] und Omega-3-Fettsäuren [10] untersucht. Inkludiert wurden hierzu 5 systematische Reviews auf Basis von 86 Studien (50058 Patientinnen) [9, 10, 12-14].

Während die Einnahme von Kalzium [9] und Eisen +/- Folsäure [12] während der gesamten Schwangerschaft beobachtet wurde, beschränkten sich die Studien zu Knoblauch [14], Zink [13] und Omega-3-Fettsäuren [10] auf bestimmte Gestationsalter.

In den Review zur **Knoblauch**-Gabe konnte nur eine Studie mit 100 Frauen inkludiert werden [14], wobei in dieser Studie nur der Einfluss von Knoblauch auf Schwangerschaftshypertonie/ Präeklampsie, Sectios, Nebenwirkungen (Mundgeruch) und die perinatale Mortalität berichtet wurde (keine Gruppenunterschiede), nicht jedoch die Anzahl Frühgeborener.

Die Studie zur Zink-Zufuhr [13] betrachtete einerseits Frauen aus Entwicklungsländern mit niedrigem Einkommen, bei denen aufgrund einer unzureichenden Ernährung ein geringer Zink-Status vermutet wurde, sowie Frauen mit mittlerem Einkommen, bei denen von einer ausreichenden (normalen) Zink-Versorgung ausgegangen wurde. In der Gruppe der Zink-unterversorgten Frauen verringerte sich durch die Zink-Supplementation das Frühgeburtenrisiko (PTB <37. SSW) insgesamt signifikant (RR 0.86, [95% CI 0.76, 0.98], 13 Studien, 6854 Frauen) [13]. Bei den Frauen mit normalem Zink-Status zu Therapiebeginn (2 Studien, 538 Frauen), konnte kein Unterschied gezeigt werden (RR 0.64, [95% CI 0.31, 1.32]). Bezüglich des Geburtsgewichts (<2500g) konnte weder in der Gesamtauswertung, noch in der „normal Zink-versorgten“-Population Unterschiede festgestellt werden (gesamt: RR 1.03 [95% CI 0.94, 1.13]; 11 RCTs, 4860 Frauen, „normal versorgte“ Subgruppe: RR 0.90 [95% CI 0.59, 1.38], 3 RCTs, 679 Frauen). Auch bezüglich der kindlichen Mortalität zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (Fehlgeburt oder neonatale Mortalität: RR 0.93 [95% CI 0.24, 3.65]; 3 RCTs, 683 Frauen).

Der systematische Review zur **Kalzium**-Verabreichung [9] inkludierte 13 Studien mit 15730 Frauen, welche zum Großteil (15143) ein geringes Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen hatten und damit die Einschlusskriterien als „primärpräventive Maßnahme“ erfüllen. Zwei Drittel der Frauen nahmen zum Ausgangszeitpunkt zu wenig Kalzium mit der Nahrung auf (10678 Frauen). Das Frühgeburtenrisiko (<37. SSW) wurde durch die Kalziumverabreichung insgesamt signifikant gesenkt (RR 0.76 [95% CI 0.60, 0.97], 11 Studien, 15275 Frauen). Bei jenen Frauen, die eine adäquate Kalziumversorgung zu Therapiebeginn aufwiesen, zeigte sich jedoch kein Gruppenunterschied (RR 0.59 [95% CI 0.26, 1.33], 4 Studien, 5033 Frauen). Für die anderen berichteten Endpunkte (neonatale Intensivstationsaufnahme: RR 1.05 [95% CI 0.94, 1.18], 4 RCTs, 13406 Frauen, kindliche Mortalität (Fehlgeburt, Tod vor Entlassung): RR 0.90 [95% CI 0.74, 1.09], 11 RCTs, 15665 Frauen, Geburtsgewicht <2500g: RR 0.85 [95% CI 0.72, 1.01], 9 Studien, 14883 Frauen) zeigten sich weder in der Gesamt-

**andere Nahrungs-
ergänzungsmittel:
Knoblauch, Kalzium,
Eisen, Zink, Omega-3
Fettsäuren**

**Knoblauch:
keine Daten zu PTB**

**Zink:
signifikante
Verminderung der PTB
<37. SWS, jedoch bei
vorwiegend
mangelernährten
Frauen**

**keine Beeinflussung der
LBW <2500 g
kindlichen Mortalität**

**Kalzium:
signifikante
Verminderung der PTB
<37. SSW, jedoch bei
vorwiegend Ca-
unterversorgten Frauen**

**keine
Gruppenunterschiede
bezüglich
-NICU-Aufnahme
-LBW <2500 g,
-perinataler Mortalität**

population, noch in der „normalversorgten“ Population signifikante Unterschiede. Zur Beurteilung von Gruppenunterschieden bezüglich der mütterlichen Mortalität war die Datenbasis nicht ausreichend (nur eine Studie mit geringerem Risiko in Interventionsgruppe).

Omega-3-Fettsäuren:
signifikante Reduktion
der PTB <34. SSW
keine
Gruppenunterschiede
bezüglich
-PTB <37. SSW
-NICU-Zuweisung
-LBW <2500 g
-kindlicher Mortalität
deutliche Erhöhung der
mütterlichen
Nebenwirkungen

Die Verabreichung von **Omega-3-Fettsäuren** („marine oil“ als Fisch- oder Algenöl und anderen Prostaglandinvorstufen) [10] führte zu keiner signifikanten Veränderung des Frühgeburtenrisikos <37. SSW (RR 0.92 [95% CI 0.79, 1.07], 5 RCTs, 1916 Frauen), einzig bei Frühgeburten vor der 34. SSW zeigte sich eine Risikoreduktion (RR 0.69 [95% CI 0.49, 0.99], 2 RCTs, 860 Frauen). LBW <2500g und neonatale Intensivstationszuweisungen wurden nicht beeinflusst (RR 1.00 [95% CI 0.88, 1.12], 5 Studien, 2302 Frauen bzw. 0.94 [95% CI 0.81, 1.09], 2 Studien, 2261 Frauen). Es zeigte sich kein Gruppenunterschied hinsichtlich der kindlichen Mortalität (RR 1.17 [95% CI 0.41, 3.29], 3 Studien, 2303 Frauen). Daten für die mütterliche Mortalität waren unzureichend. Die Nebenwirkungen waren insgesamt in der Interventionsgruppe deutlich erhöht (3fache Erhöhung für „Aufstoßen“, 6fach für unangenehmen Geschmack; keine Unterschiede bei Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Durchfall, Verstopfung oder Blutungskomplikationen).

Eisen:
keine
Gruppenunterschiede
bezüglich
-PTB <37. oder <34.
SSW
-NICU-Zuweisung
-perinataler Mortalität
Verringerung der LBW
<2500g nur bei einer
Subpopulation
Erhöhung der
mütterlichen
Nebenwirkungen bei
hohen Eisenmengen und
in qualitativ
schlechteren Studien

Die tägliche Verabreichung von **Eisen** [12] beeinflusste weder das Frühgeburtenrisiko <37. SSW (RR 0.85 [95% CI 0.67, 1.09], 8 Studien, 5730 Frauen), noch jenes <34. SSW (RR 0.44 [95% CI 0.16, 1.24], 4 Studien, 1517 Frauen), unabhängig vom Anämie-Status zu Therapiebeginn oder anderen Merkmalen wie Zeitpunkt des Therapiebeginns oder der -dosis (keine der Subgruppenanalysen lieferte ein abweichendes, signifikantes Ergebnis). LBW <2500g wurde insgesamt und in der Subpopulation der nicht-anämischen Frauen nicht beeinflusst (RR 0.79 [95% CI 0.61, 1.03], 9 Studien, 6275 Frauen bzw. RR 0.76 [95% CI 0.46, 1.25]) und zeigte einzig in der Subpopulation jener Frauen mit unklarem oder gemischtem anämischen Status eine Risikoreduktion (RR 0.82 [95% CI 0.71, 0.94]). Bei der perinatalen Mortalität und der Zuweisung zu speziellen Versorgungseinheiten zeigten sich keine Unterschiede (RR 0.93 [95% CI 0.67, 1.29], 3 RCTs, 5036 Frauen, bzw. RR 0.95 [95% CI 0.73, 1.23], 2 Studien, 2805 Frauen). Für die mütterliche Mortalität waren nicht ausreichend Daten verfügbar (nur eine Studie, keine Todesfälle). Therapiebedingte Nebenwirkungen waren in der Interventionsgruppe jedoch deutlich erhöht (RR 3.92 [95% CI 1.21, 12.64], 8 Studien, 3667 Frauen), wobei sich auf Basis von 4 qualitativ hochwertigen Studien keine signifikanten Gruppenunterschiede zeigten und die Ergebnisse (mit Ausnahme jener Untergruppe der Frauen, welche tägliche, hohe Eisenmengen >60 mg verabreicht bekamen) inkonsistent waren. Das Auftreten von Durchfall verringerte sich durch die Eisen-Gabe (RR 0.55 [95% CI 0.32, 0.93], 3 Studien, 1088 Frauen).

Die tägliche Verabreichung von **Eisen in Kombination mit Folsäure** [12] (Review über 9 Studien) beeinflusste weder das Frühgeburtenrisiko <37. SSW (RR 1.55 [95% CI 0.40, 6.00], 3 Studien, 1497 Frauen) noch jenes <34. SSW (RR 5.00 [95% CI 0.25, 98.96], 2 Studien, 92 Frauen). Auch in der Subgruppenanalyse wurden ähnliche Ergebnisse für PTB <37 Wochen gefunden. Die LBW <2500g wurde in der Gesamtauswertung nicht signifikant beeinflusst (RR 1.06 [95% CI 0.28, 4.02], 2 RCTs, 1368 Frauen). Ein positiver Effekt auf das Geburtsgewicht zeigte sich nur in einer Untergruppe von Frauen, welche niedrige Dosen von Eisen (<60 mg Eisen) zu sich nahmen (RR 0.79 [95% CI 0.69, 0.91], 1 Studie, 1320 Frauen). Die perinatale Mortalität wurde nicht beeinflusst (RR 0.83 [95% CI 0.58, 1.17], 3 Studien, 1862 Frauen). Hinsichtlich der Zuweisung zu speziellen Versorgungseinrichtungen und der mütterlichen Mortalität waren nicht ausreichend Daten für eine Analyse verfügbar. Allgemeine therapiebedingte Nebenwirkungen waren erhöht (RR 44.32 [95% CI 2.77, 709.09], 1 Studie, 456 Frauen), die Aussagen beruhen allerdings auf einer einzigen Studie.

Eisen+Folsäure:
keine Gruppenunterschiede bezüglich
-PTB <37. oder <34.SSW
-perinataler Mortalität

Verringerung der LBW <2500g nur in Subpopulation

Erhöhung therapiebedingter Nebenwirkungen (jedoch nur eine Studie als Datengrundlage)

3.2.2 Änderung des Bewegungsverhaltens

Es wurde ein systematischer Review auf Basis von 14 Studien zu Änderungen des Bewegungsverhaltens identifiziert.

ein Review zu Bewegung

Tabelle 3.2-2: Übersicht der Studiencharakteristika: Bewegungsverhalten (Primärprävention)

author, year, ref. number	Kramer 2010 [18]
title	aerobic exercise for women during pregnancy
time span	1976 - 2006
number of included studies	14
number of patients	1014
point of Intervention	>8 weeks

Ein Review [18] präsentiert die Ergebnisse aus 14 Studien, die in Summe 1014 schwangere, gesunde Frauen einschlossen. Die Frauen machten entweder mehr oder weniger Bewegung als gewöhnlich. Die mütterlichen Outcomes Mortalität sowie Komplikationen wurden nicht berichtet. Als einziges Outcome wurde PTB <37. Woche berechnet. Es konnte weder bei Frauen, die viel sitzen und als Intervention vermehrt körperlich aktiv waren (RR 1.82 [95% CI 0.35, 9.57], 3 Studien, 111 Frauen), noch in der Gruppe der Frauen, die körperlich aktiv waren und sich als Intervention weniger sportlich betätigten (RR 1.18 [95% CI 0.08, 17.99], 1 Studie, 61 Frauen) ein Gruppenunterschied festgestellt werden. Zu anderen Outcomes waren entweder nicht ausreichend Daten aus Primärstudien vorhanden, oder das Outcome wurde im Review nicht berücksichtigt.

Änderung des Bewegungsverhaltens:
keine Veränderung der PTB <37. SSW (weder durch vermehrte noch verminderte Bewegung)

Tabelle 3.2-3: Studienergebnisse: Beeinflussung von Lebensstilfaktoren (Primärprävention)

author, year, ref. number	outcome measures child						outcome measures mother	
	PTB <37 weeks	PTB <32 weeks	LBW <2500g	mortality	NICU	complication(s)	mortality	complication(s)
diet								
Duley 2005 [15]	RR 1.08 [0.46, 2.56], 1 study, n=242	NR	NDA	perinatal death: RR 1.92 [0.18, 21.03], 2 studies, n=409	RR 0.98 [0.69, 1.40], 1 study, n=361	NR	NDA	"side effects": NDA
vitamins and antioxidants								
Rumbold 2008 [11]	RR 1.10 [0.99, 1.22], 5 studies, n=5198	<34 weeks: RR 1.19 [0.98, 1.45], 2 studies, n=4651; <28 weeks: RR 1.07 [0.55, 2.06], 2 studies, n=2077	MWD: 14.60 [-61.99, 91.18], 5 studies, n=5089	any death: RR 1.12 [0.81, 1.53], 4 studies, n=5144	>4 days: RR 0.60 [0.27, 1.37], 1 study, n=1853	NDA	RR 1.00 [0.06, 16.01], 2 studies, n=4272	"side effects" (not sufficient to stop supplementation): RR 1.61 [1.11, 2.34], 1 study, n=1745
Thaver 2006 [16]	NDA	NR	MWD: -0.23 [-0.42, -0.04], 1 study, n=33	NR	admin to special care unit: NDA	seizures: NDA	NR	"adverse events": (Neuropathy, seizures etc.) NDA
Rumbold 2011 [17] any vitamins vs. no vitamins (or minimal vitamins)	RR 1.02 [0.94, 1.10], 8 studies, n=27414	<34 weeks: RR 0.93 [0.75, 1.15], 4 studies, n=4181	MWD: 16.99 [-37.66, 71.64], 5 studies, n= 7497 SGA: RR 0.96 [0.84, 1.08], 7 studies, n=9356	stillbirth: RR 0.86 [0.65, 1.13], 9 studies, n=15980; perinatal death: RR 0.83 [0.62, 1.11], 4 studies, n=4313; neonatal death: RR 1.11 [0.94, 1.31], 6 studies, n=27657	RR 0.81 [0.59, 1.11], 1 study, n= 1515	congenital malformations: RR 1.47 [0.90, 2.40], 4 studies, n=8933	NR	any adverse effects sufficient to stop suppl.: RR 1.16 [0.39, 3.41], 1 study, n=739 side effects (abdominal pain): RR 1.63 [1.12, 2.36], 1 study, n=1734
vitamin C (+/-E) vs. placebo	vitamin C: RR 1.43 [1.03, 1.99], 1 study, n=200 vitamin C+E: RR 0.97 [0.85, 1.10], 4 studies, n= 4264	<34 weeks: vitamin C: RR 1.3 [0.78, 2.17], 1 study, n= 200 vitamin C+E: RR 0.93 [0.75, 1.15], 4 studies, n=4181	vitamin C: NDA vitamin C+E: MWD: 1.25 [-47.45, 49.95], 2 studies, n=2561 SGA: RR 0.90 [0.78, 1.04], 4 studies, n=4233	total (vitamin C+E): perinatal death: RR 0.83 [0.62, 1.11], 4 studies, n=4313 neonatal death: RR 0.69 [0.30, 1.61], 3 studies, n=2717 vitamin C: Stillbirth: RR 3.0 [0.12, 72.77], 1 study, n= 200 perinatal death: RR 0.51 [0.05, 5.54], 1 study, n=182 neonatal death: RR	vitamin C: NDA vitamin C+E: RR 0.81 [0.59, 1.11], 1 study, n=1515	congenital malformations: total (vitamin C+E): RR 1.44 [0.73, 2.84], 2 studies, n=2254 vitamin C: NDA	NR	any adverse effects sufficient to stop supplementation: total (vitamin C+E): RR 1.16 [0.39, 3.41], 1 study, n=739 vitamin C: NDA abdominal pain: total (=vitamin C+E): RR 1.63 [1.12, 2.36], 1 study, n= 1734 vitamin C: NDA

author, year, ref. number	outcome measures child						outcome measures mother	
	PTB <37 weeks	PTB <32 weeks	LBW <2500g	mortality	NICU	complication(s)	mortality	complication(s)
				0.69 [0.12, 4.03], 1 study, n=181 vitamin C+E: stillbirth:RR 0.89 [0.46, 1.73], 3 studies, n= 2899 perinatal death: RR 0.84 [0.63, 1.12], 3 studies, n=4131 neonatal death: RR 0.69 [0.27, 1.81], 2 studies, n=2536				
vitamin A (or B-carotene) vs. placebo	vitamin A: RR 1.04 [0.89, 1.21], 1 study, n=11723 B-carotene: RR 1.01 [0.86, 1.18], 1 study, n=11303 Vitamin A or B-carotene: RR 1.02 [0.89, 1.17], 1 study, 17373	NDA	NDA	neonatal death vitamin A: RR 1.09 [0.91, 1.30], 1 study, n=10214 B-carotene: RR 1.09 [0.91, 1.30], 1 study, n=9788 Vitamin A or B-carotene: RR 1.09 [0.91, 1.30], 1 study, n=15115 NDA for stillbirth and perinatal death	NDA	NDA	NR	NDA
multivitamin (+/-folic acid) vs. no multivitamin or folic acid	multivitamin+folic acid: RR 1.01 [0.91, 1.12], 1 study, n=5502 NDA for other comparisons	NDA	multivitamin+folic acid: birthweight: MD 3.0 [-24.15, 30.15], 1 study, n=4862 SGA: RR 0.91 [0.63, 1.32], 1 study, n=186 NDA for other comparisons	multivitamin+folic acid: stillbirth: RR 1.04 [0.51, 2.10], 3 studies, n=6883; neonatal death: RR 1.59 [0.30, 8.30], 1 study, n=4930 multivitamin (- folic acid): stillbirth: RR 0.14 [0.01, 2.76], 1 study, n=907 multivitamin +/- folic acid: stillbirth: RR 0.33 [0.06, 1.97], 1 study, n=1368	NDA	congenital malformations: multivitamin+folic acid: RR 1.69 [0.81, 3.53], 2 studies, n=5777 multivitamin without folic acid: RR 1.60 [0.53, 4.86], 1 study, n=907 multivitamin +/- folic acid: RR 1.99 [0.75, 5.26], 1 study, n=1368	NR	NDA

author, year, ref. number	outcome measures child						outcome measures mother	
	PTB <37 weeks	PTB <32 weeks	LBW <2500g	mortality	NICU	complication(s)	mortality	complication(s)
				NDA for perinatal death NDA for other comparisons				
folic acid (+/- multivitamins) vs. no folic acid or multivitamins	folic acid+multivitamin (2 studies with similar comparisons reported separately): RR 1.01 [0.91, 1.12], 1 study, n=5502 RR 1.01 [0.65, 1.56], 1 study, n=75 NDA for other comparisons	NDA	Low birthweight: folic acid+multivitamin: RR 0.91 [0.63, 1.32], 1 study, n=186 MWD: folic acid+multivitamin: MD 3.0 [-24.15, 30.15], 1 study, n=4862 folic acid - multivitamin: MD 312.0 [108.51, 515.48], 1 study, n=29 SGA: folic acid+multivitamin: RR 1.09 [0.94, 1.26], 1 study, n=4862 NDA for other comparisons	folic acid+multivitamin: stillbirth: RR 1.03, [0.51, 2.09], 3 studies, n=6883 neonatal death: RR 1.59 [0.30, 8.28], 1 study, n=4930 folic acid - multivitamin: stillbirth: RR 0.67 [0.11, 4.02], 1 study, n=903 folic acid +/- multivitamin: stillbirth:RR 0.67 [0.15, 2.96], 1 study, n=1364 NDA for perinatal death NDA for other comparisons (neonatal death)	NDA	congenital malformations: folic acid+multivitamin: RR 1.69 [0.81, 3.53], 2 studies, n=5777 folic acid - multivitamin: RR 1.42 [0.45, 4.43], 1 study, n=903 folic acid +/- multivitamin: RR 1.90 [0.71, 5.04], 1 study, n=1364	NR	NDA
dietary supplements								
Meher 2006 [14]	NDA	NR	SGA: NDA	insuff. data (no perinatal deaths)	NDA	side-effects: NDA	NDA	"side effects": NDA
Mahomed 2007 [13]	RR 0.86 [0.76, 0.98], 13 studies, n=6854	NR	RR 1.03 [0.94, 1.13], 11 studies, n=4860	stillbirth or neonatal death: RR 0.93 [0.24, 3.65], 3 studies, n=683	NR	NR	NR	smell and taste dysfunction: insuff. data
Hofmeyr 2011 [9]	RR 0.76 [0.60, 0.97], 11 studies, n=15275	NR	RR 0.85 [0.72, 1.01], 9 studies, n=14883	stillbirth, death before discharge: RR 0.90 [0.74, 1.09], 11 studies, n=15665	RR 1.05 [0.94, 1.18], 4 studies, n=13406	NR	RR 0.17 [0.02, 1.39], 1 study, n=8312	NR
Makrides 2006 [10]	RR 0.92 [0.79, 1.07], 5	<34 weeks: RR	RR 1.00 [0.88,	neonatal death: RR	RR 0.94 [0.81, 1.09], 2 stu-	NR	insuff. data (one trial, no	belching: RR 3.55, [2.78, 4.52], 3

author, year, ref. number	outcome measures child						outcome measures mother	
	PTB <37 weeks	PTB <32 weeks	LBW <2500g	mortality	NICU	complication(s)	mortality	complication(s)
	studies, n=1916	0.69 [0.49, 0.99], 2 studies, n=860	1.12], 5 studies, n=2302	1.17 [0.41, 3.29], 3 studies, n=2303	dies, n=2261		deaths)	studies, n=1386; unpleasant taste: RR 6.17 [4.03, 9.44], 3 studies, n=1354; nausea: RR 1.09 [0.74, 1.60], 3 studies, n=1352; vomiting: RR 0.95 [0.53, 1.69], 2 studies, n=1263; stomach pain: RR 1.55 [0.54, 4.41], 2 studies, n=477; diarrhoea: RR 0.68 [0.42, 1.12], 2 studies, n=1251; constipation: RR 0.42 [0.08, 2.15], 1 study, n=1077; nasal bleeding: RR 0.94 [0.71, 1.24], 2 studies, n=1506
Pena-Rosas 2009 [12] daily iron	RR 0.85 [0.67, 1.09], 8 studies, n=5730	<34 weeks: RR 0.44 [0.16, 1.24], 4 studies, n=1417	RR 0.79 [0.61 to 1.03], 9 studies, n=6275	perinatal death: RR 0.93 [0.67, 1.29], 3 studies, n=5036	admission to special care unit: RR 0.95 [0.73, 1.23], 2 studies, n=2805	NR	insuff. data: (no deaths, one study, n=47)	any side effects: RR 3.92 [1.21, 12.64], 8 studies, n=3667
daily iron and folic acid	RR 1.55 [0.40, 6.00], 3 studies, n=1497	<34 weeks: RR 5.00 [0.25, 98.96], 2 studies, n=92	RR 1.06 [0.28, 4.02], 2 studies, n=1368	perinatal death: RR 0.83 [0.58, 1.17], 3 studies, n=1862	insuff. data (one study, no special admission, n=48)	NR	insuff. data (no deaths, one study, n=131)	any side effects: RR 44.32 [2.77, 709.09], 1 study, n=456
activity								
Kramer 2005 [18]	more active: RR 1.82 [0.35, 9.57], 3 studies, n=111; less active: RR 1.18 [0.08, 17.99], 1 study, n=61	NR	"SGA": insuff. data	stillbirth, neonatal death: insuff. data	NR	NR	NR	NR

NDA no data available (outcome of interest for systematic review/metaanalysis, but not reported in included studies); NR not reported (outcome not addressed in systematic review/ metaanalysis); **bold** statistically significant effect

3.3 Sozialmedizinische und andere Interventionen

keine Reviews zu anderen primärpräventiven Interventionen

Es konnten keine Übersichtsarbeiten identifiziert werden, welche sozialmedizinische oder andere primärpräventive Interventionen (z.B.: unterstützende Maßnahmen etc. für alle Schwangeren) im Hinblick auf die Senkung des Frühgeburtenrisikos untersucht haben.

3.4 Zusammenfassung und Diskussion: primärpräventive Maßnahmen

Auf Basis der zwölf eingeschlossen systematischen Reviews können folgende Aussagen zur Beeinflussung der Frühgeburtslichkeit durch primärpräventive Maßnahmen getroffen werden:

mehr Frühgeburten durch Östrogene (daher obsolet)

Ein eindeutig gegenteiliger Effekt auf das Frühgeburtenrisiko zeigte sich durch die Östrogenverabreichung in der Schwangerschaft, welche zu einer signifikanten Zunahme von Frühgeburten führte, zahlreiche Nebenwirkungen hatte und heute daher obsolet ist.

Trend in Richtung Zunahme bei Antioxidantiengabe (v.a. Vitamin C)

Trends hinsichtlich der Zunahme von Frühgeburten wurden bei der Antioxidantiengabe (insbesondere bei der Vitamin C Verabreichung) beobachtet (Vitamin C: mehr PTB < 37. SSW, PTB < 34. SSW unverändert).

keine Beeinflussung durch prophylaktische AB, Kombination von Vitamin C+E, Vitamin A, Multivit.+Folsäure, weniger Salz, Eisengabe, Bewegungsänderung; bei Omega-3-Fettsäuren zwar weniger PTB < 34. SSW, aber mehr NW)

Keine Beeinflussung der PTB < 37. SSW zeigten die prophylaktische Antibiotikatherapie, jegliche Vitaminverabreichung sowie die Kombination von Vitamin C+E (mit Ausnahme von in beiden Fällen etwas häufiger auftretenden Bauchschmerzen), die Gabe von Vitamin A oder Betakarotin, die Kombination von Multivitaminen mit Folsäure, verringerter Salzkonsum, die Eisenverabreichung (mit oder ohne Folsäure) oder die Änderung des Bewegungsverhaltens. Die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren beeinflusste zwar das Risiko einer PTB < 34. SSW positiv, die Frühgeburten < 37. SSW, die LBW und andere Outcomes wurden jedoch insgesamt nicht beeinflusst und Nebenwirkungen waren deutlich erhöht.

keine Aussagen zu Multivitaminen oder Folsäure alleine, Knoblauch, Vitamin B6

Mangels Informationen aus Primärstudien, auf welchen die analysierten systematischen Reviews basieren, lassen sich keine Aussagen zur Gabe von ausschließlich Multivitaminen oder Folsäure, Knoblauchverabreichung und Vitamin B6-Gabe in der Schwangerschaft treffen.

positive Trends für Zink- und Kalziumgabe, allerdings nur bei Unterversorgung

Trends hinsichtlich der Verminderung der Frühgeburtslichkeit finden sich für die Zink- bzw. Kalzium-Verabreichung, wobei signifikante Gruppenunterschiede nur bei Frauen beobachtet wurden, welche mangelernährt, bzw. „unterversorgt“ waren.

4 Screening- Maßnahmen zur Identifikation von Schwangeren mit erhöhtem Frühgeburten-Risiko

Im Bereich der Screening- Maßnahmen wurden 5 systematische Reviews, die 17 Studien mit 16271 Schwangeren inkludierten, eingeschlossen [19-23]. Eine Übersicht über die Studiencharakteristika gibt die Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Übersicht der Studiencharakteristika: Screening

author, year, reference number	Tieu 2011 [22]	Sangkomkamhang 2008 [21]	Alexander 2010 [19]	Berghella 2009 [23]	Berghella 2008 [20]
title	screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health	antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery	repeat digital cervical assessment in pregnancy for identifying women at risk of preterm labour	cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery	fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth
time span	1992 - 2003	2004	1987 - 1994	1997 - 2007	2002 - 2007
number of included studies	4	1	2	5	5
number of patients	3972	4155	7163	507	474
point of Intervention	24 - 28 weeks	15 - 19 weeks	20 - 24 weeks	14 - 32 weeks	22 - 34 weeks

4.1 Screening auf Gestationsdiabetes

In diesem systematischen Review [22] wurde jedwedes Gestationsdiabetes-Screening-Tool mit der Maßnahme „kein Screening“ verglichen. Inkludiert wurden 4 RCTs und quasi-RCTs mit 3972 Schwangeren, die asymptomatisch waren und keinen diagnostizierten Diabetes mellitus hatten. Gescreent wurde zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche nach Risikofaktoren für die Entwicklung eines späteren Gestationsdiabetes. Aus den dem Review zugrundeliegenden Primärstudien konnten für PTB <37 Wochen sowie LBW <2500g und die kindliche Mortalität keine Daten gewonnen werden, weitere frühgeburtlichkeitsrelevante Outcomes wurden im Review nicht untersucht.

Screening auf Gestationsdiabetes:
keine Informationen zur Beeinflussung frühgeburtlichkeitsrelevanter Outcomes

4.2 Screening auf vaginale Infektionen

Screening auf vaginale Infektionen:
signifikante Reduktion der PTB <37. SSW und der LBW <2500g

Zum Infektionsscreening existiert ein systematisches Review, das auf einem (österreichischen) multizentrischen RCT mit 4155 Frauen basiert [21]. Auf asymptomatische vaginale Infektionen (bakterielle Vaginose, Trichomonas vaginalis und Candidiasis) wurde in der 15.-19. SSW mittels Abstrich und anschließender Gramfärbung gescreent. Bei positivem Testergebnis wurden die Infektionen entsprechend behandelt (Clindamycin, Metronidazol, bzw. Clotrimazol). Die Frühgeburtlichkeits-Rate <37 Wochen war in der Interventionsgruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (RR 0.55 [95% CI 0.41, 0.75], 1 Studie, 4155 Frauen), ebenso wie LBW <2500g bzw. <1500g („preterm low birthweight infants“ <2500g: RR 0.48 [95% CI 0.34, 0.66], 1 Studie, 4155 Frauen und <1500g: RR 0.34 [95% CI 0.15, 0.75], 1 Studie, 4155 Frauen). Komplikationen und mütterliche Outcomes wurden im Review nicht berücksichtigt.

4.3 Screening auf Zervixinsuffizienz

wiederholte digitale Beurteilung der Zervix:

keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich

-PTB <37. bzw. <34. SSW

-LBW <2500 bzw. <1500g

-kindlicher Mortalität

-NICU-Zuweisung

Die wiederholte, manuelle (digitale) Beurteilung der Zervix (repeat digital cervical assessment (RDCA)) wurde in einem systematischen Review untersucht, welches auf zwei Studien mit insgesamt 7163 Frauen basiert [19]. Die gescreenten Frauen wurden ab der 20. bzw. 24. SSW alle 4 Wochen bzw. bei jedem routinemäßigen Vorsorgetermin digital untersucht. Es zeigten sich weder für die PTB <37 noch <34 Wochen signifikante Gruppenunterschiede (<37. Woche: OR 1.05 [95% CI 0.85, 1.31], 2 Studien, 6070 Frauen, <34. Woche: OR 0.93 [95% CI 0.65, 1.34], 1 Studie, 5041 Frauen). Auch für LBW (<2500g: OR 0.85 [95% CI 0.69, 1.04], 1 Studie, 5371 Babys, <1500g: OR 0.81 [95% CI 0.53, 1.24], 1 Studie, 5371 Babys), Mortalität des Kindes (Totgeburten: OR 1.09 [95% CI 0.61, 1.95], 1 Studie, 5490 Babys, neonatale Mortalität: OR 1.47 [95% CI 0.76, 2.84], 1 Studie, 5444 Babys) oder Zuweisung zu NICU (OR 1.09 [95% CI 0.93, 1.27], 1 Studie, 5329 Babys) konnten keine signifikante Gruppenunterschiede gezeigt werden.

Zervix-Screening mittels Ultraschall:

keine Studien zu Screening von asymptomatischen Einlings-/ Mehrlingsschwangeren verfügbar

Der einzige systematische Review zum Ultraschallscreening der Zervix (Berghella 2009 [23]) (transvaginale Sonographie zur Beurteilung der Zervixlänge) fokussierte auf symptomatische Frauen, also solche, die bereits Wehen oder einen Blasensprung hatten, und würde demnach die Einschlusskriterien dieser vorliegenden Arbeit nicht erfüllen. In Subgruppenanalysen sollten jedoch auch Ergebnisse des Ultraschallscreenings bei asymptomatischen Frauen ausgewiesen werden. Es wurden jedoch keine Arbeiten, die ausschließlich asymptomatische Einlings- oder Mehrlingsschwangere einschlossen, identifiziert. Daher können zum Routine-Screening asymptomatischer Frauen keine Aussagen getroffen werden.

4.4 Screening auf erhöhtes fetales Fibronektin

Fetales Fibronektin (FFN) befindet sich normalerweise in einem sehr geringen Level im zervikovaginalen Sekret. Ein Level gleich oder mehr als 50 ng/ml wird ab der 22. Schwangerschaftswoche mit einem erhöhten Risiko einer spontanen Frühgeburt assoziiert [20]. In dem identifizierten Review [20] wurden 5 Studien eingeschlossen. Insgesamt wurden 474 Frauen zwischen der 22. und 34. Schwangerschaftswoche auf das Vorkommen von FFN über 50ng/ml gescreent und in zwei nahezu gleichgroße Gruppen (235 vs. 249) aufgeteilt. In der einen Gruppe wurden die Frauen und GeburtshelferInnen über das Ergebnis informiert, in der anderen Gruppe nicht. Für PTB <37 Wochen konnte bei Wissen um das Screeningergebnis eine signifikante Reduktion (RR 0.54 [95% CI 0.34, 0.87], 3 Studien, 275 Frauen) nachgewiesen werden, nicht jedoch für PTB <32 Wochen (RR 0.85 [95% CI 0.28, 2.58], 3 Studien, 282 Frauen) oder LBW <2500 g (RR 0.71 [95% CI 0.21, 2.44], 1 Studie, 70 Babys). Mangels Daten konnte die Zuweisung zu NICU sowie die Mortalität der Kinder nicht geschätzt werden. Weitere Outcomes wurden nicht untersucht.

**Screening auf
FFN ≥ 50ng/ml:**

**Screeningergebnis
(Wissen um Erhöhung)
reduzierte PTB <37.
SSW signifikant**

**keine Beeinflussung von
PTB <32. SSW oder LBW
<2500 g**

Tabelle 4.4-1: Studienergebnisse: Screening

author, year, ref. number	outcome measures child						outcome measures mother	
	PTB <37 weeks	PTB <32 weeks	LBW <2500g	mortality	NICU	complication(s)	mortality	complication(s)
Tieu 2011 [22]	NDA	NR	NDA	stillbirths; death of liveborn; infant death: NDA	NR	NR	NR	NR
Sangkomkamhang 2008 [21]	RR 0.55 [0.41, 0.75], 1 trial, n=4155	NR	„preterm low birthweight infants“: RR 0.48 [0.34, 0.66], 1 trial, n=4155; <1500g: RR 0.34 [0.15, 0.75], 1 trial, n=4155	death: stillbirth, neonatal mortality, infant mortality: NDA	NDA	NR	NR	side-effects of treatment including drug resistance: NDA
Alexander 2010 [19]	OR 1.05 [0.85, 1.31], 2 trials, n=6070	<34 weeks: OR 0.93 [0.65, 1.34], 1 trial, n=5041	OR 0.85 [0.69, 1.04], 1 trial, n=5371	stillbirth: OR 1.09 [0.61, 1.95], 1 trial, n=5490; neonatal death: OR 1.47 [0.76, 2.84], 1 trial, n=5444	OR 1.09 [0.93, 1.27], 1 trial, n=5329	NR	NR	NR
Berghella 2009 [23]	NDA	NDA	NDA	NDA (fetal, perinatal neonatal death)	NDA	NR	NR	NR
Berghella 2008 [20]	RR 0.54 [0.34, 0.87], 3 trials, n=275	RR 0.85 [0.28, 2.58], 3 trials, n=282	RR 0.71 [0.21, 2.44], 1 trial, n=70	perinatal death (fetal death and neonatal death): insuff. data	NDA	NR	NR	NR

NDA no data available (outcome of interest for systematic review/metaanalysis, but not reported in included studies); NR not reported (outcome not addressed in systematic review/ metaanalysis); **bold** statistically significant effect

4.5 Zusammenfassung und Diskussion: Screeningmaßnahmen

Die fünf eingeschlossenen Übersichtsarbeiten geben unterschiedliche Screening-Möglichkeiten, asymptomatische Frauen hinsichtlich möglicher bestehender Risikofaktoren für eine Frühgeburt zu identifizieren, wieder.

Die wiederholte digitale Beurteilung der Zervix konnte das Auftreten von Frühgeburten nicht verringern.

Über den Nutzen von Screeningmaßnahmen zur Identifizierung von Frauen mit Gestationsdiabetes und von Ultraschalluntersuchungen der Zervix bei asymptomatischen Frauen ohne zusätzlich erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt (Einlingsschwangere) kann im Hinblick auf die Beeinflussung der Frühgeburtsrate mangels Informationen aus den, den Reviews zu Grunde liegenden Primärstudien keine Aussage getroffen werden. Von der Messung der Zervixlänge als Indikator des Risikos einer möglichen Frühgeburt, wird bei asymptomatischen Frauen, aufgrund der eher schlechten positiven Vorhersagewerte (PPV), in der klinischen Praxis eher abgesehen. Bei asymptomatischen Frauen mit einer vorhergegangenen Frühgeburt sowie bei asymptomatischen Schwangeren mit hohem Risiko einer Frühgeburt wird das Zervix-Screening jedoch diskutiert [24].

Das Screening auf erhöhte fetale Fibronektinwerte konnte, ebenso wie das Screening auf vaginale Infektionen, positive Effekte hinsichtlich der Verringerung von Frühgeburten zeigen. Hinsichtlich des Fibronektinscreenings bezieht sich das Ergebnis jedoch nur auf das Wissen um einen erhöhten Fibronektinwert. Es ist nicht bekannt, welche Maßnahmen daraufhin durchgeführt wurden, um das Frühgeburtsrisiko zu senken. Die StudienautorInnen empfehlen daher weitere Forschung bezüglich der zu erfolgenden Maßnahmen nach einem positiven Screeningergebnis. Außerdem wurden beide Interventionen in einem kontrollierten klinischen Setting durchgeführt. Inwieweit die Maßnahmen in einem Routinesetting durchführbar und effektiv sind, bleibt unklar, solange die Ergebnisse nicht in diesem bestätigt werden.

Allgemein gilt als Einschränkung für die Beurteilung der Effektivität von Screeningmaßnahmen hinsichtlich des Frühgeburtenrisikos, dass das Screening alleine die Anzahl Frühgeborener nicht zu senken vermag. Erst eine nachfolgende, auf dem Screeningergebnis basierende effektive sekundärpräventive Intervention könnte die tatsächliche Frühgeburtsrate beeinflussen (siehe sekundärpräventive Maßnahmen).

Weiters wurden in die vorliegende Übersichtsarbeit auch Screeningmaßnahmen eingeschlossen, welche zwar Risikofaktoren identifizieren, die mit einem höheren Frühgeburtenrisiko assoziiert sind (Bsp. Gestationsdiabetes), aber nicht primär zu diesem Zweck entwickelt und daher auch nicht primär auf die Reduktion der Frühgeburtsrate getestet wurden (im Gegensatz zu Screeningmaßnahmen, welche eine drohende Frühgeburt frühzeitig erkennen sollen, z.B. Bestimmung der Zervixlänge). Aus diesem Grund sind die Informationen zur Beeinflussung des Frühgeburtenrisikos mangelhaft (keine Informationen aus Primärstudien).

keine Verringerung von Frühgeburten durch wiederholte digitale Beurteilung der Zervix

keine Beurteilung des Effektes möglich bei Screening auf Gestationsdiabetes und Ultraschalluntersuchung en der Zervix

positive Effekte durch Screening auf vaginale Infektionen und erhöhtes fetales Fibronektin- Durchführbarkeit und Effektgröße im Routinesetting unklar

allgemeine Einschränkung der Beurteilung des Effekts von Screeningmaßnahmen auf Frühgeburtsrate:

abhängig von nachfolgender sekundärpräventiver Maßnahme und Datenverfügbarkeit aus Primärstudien

**derzeit keine
einheitlichen, validen
Risikoscores zur
Vorhersage des
Frühgeburtenrisikos
verfügbar**

Da über die grundsätzlichen Möglichkeiten und Grenzen von Risikoscore-Instrumenten zur Vorhersage der Frühgeburtswahrscheinlichkeit immer wieder diskutiert wird [25], soll ein systematischer Review, der über die Literaturrecherche identifiziert wurde, jedoch nicht den Einschlusskriterien entsprach (da nicht basierend auf RCTs), erwähnt werden. In diesem Review wurden Risikoscores, welche als Screening-Instrumente eingesetzt wurden, bezüglich ihrer Vorhersage-Genauigkeit einer spontanen Frühgeburt bewertet [26]. Aus den 19 im Review inkludierten Arbeiten wurden 12 unterschiedliche Risikoscore-Systeme in die Auswertung eingeschlossen (diese inkludierten 67390 Frauen). Die Risikoscores wiesen eine große Heterogenität in den verwendeten Items/ Domänen auf. Die erhobenen Risikofaktoren reichten vom sozioökonomischen Status, über die Anamnese früherer Schwangerschaften („reproductive history“) bis hin zu Komplikationen in der gegenwärtigen Schwangerschaft. Aus diesem Grund konnte kein eindeutig zu wählendes Risikoscore-Instrument abgeleitet werden. Die Übersichtsarbeit bietet jedoch eine Basis für die Konzeption neuer Risikoscores, welche in randomisierten kontrollierten Studien überprüft werden müssten.

5 Sekundärpräventive Maßnahmen zur Verringerung der Frühgeburtlichkeit

Unter sekundärpräventiven Maßnahmen werden jene Interventionen angeführt, welche für bestimmte Schwangerenpopulationen angewendet werden, bei welchen zuvor ein erhöhtes Frühgeburtenrisiko festgestellt wurde. Das erhöhte Risiko kann dabei direkt vorhanden sein (z.B. Zervixinsuffizienz) oder durch ein erhöhtes Risiko für einen prädisponierenden Faktor bzw. das Vorliegen eines solchen gegeben sein (z.B. Präeklampsie). Die Einschätzung des Frühgeburtenrisikos kann dabei durch eine „klassische“ Screeningmaßnahme (wie Labor, Ultraschall etc.) erfolgen, oder anamnestisch erhoben werden. Zu diesen spezifischen Schwangerenpopulationen zählen daher auch Frauen mit früheren Aborten/ Frühgeburten, aber auch Schwangere, die Mehrlinge erwarten. Frauen, bei welchen bereits ein Blasensprung erfolgt ist, oder welche bereits vorzeitige Wehen aufweisen, werden in der Analyse nicht berücksichtigt.

Sekundärprävention: Maßnahmen für Frauen mit erhöhtem Frühgeburten-Risiko, unabhängig davon, wie dieses identifiziert wurde

5.1 Medikamentöse Therapien

Durch die systematische Literaturrecherche konnten 18 Reviews zu medikamentösen Therapien (z.B. gegen Bluthochdruck oder zur Wehenhemmung) identifiziert werden. In Summe waren dies 207 Primärstudien mit 68891 Frauen. Eine Übersicht über die Studiencharakteristika gibt die Tabelle 5.1-1 (Antibiotika) sowie Tabelle 5.1-2.

18 Reviews eingeschlossen

Tabelle 5.1-1: Übersicht der Studiencharakteristika: medikamentöse Therapie - Antibiotika (Sekundärprävention)

author, year, ref. number	Smail 2007 [27]	Simcox 2007 [28]	McDonald 2007 [29]	Raynes-Greenow 2004 [30]	Gülmezoglu 2011 [31]
title	antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy	prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk	antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy	antibiotics for ureaplasma in the vagina in pregnancy	interventions for trichomoniasis in pregnancy
time span	1960 - 1987	1991 - 2006	1991 - 2004	1987	1983 - 2001
number of included studies	14	17	15	1	2
number of patients	2636	9584	5888	1071	842
point of Intervention	any gestational age	12 - 30 weeks	any gestational age	22 - 32 week of gestation	>16 weeks

Tabelle 5.1-2: Übersicht der Studiencharakteristika: medikamentöse Therapie - weitere Arzneimittel (Sekundärprävention)

author, year, ref. number	Othman 2007 [32]	Abalos 2007 [33]	Churchill 2007 [34]	Meher 2007 [35]	Dodd 2010 [36]	Duley 2007 [37]	Yamasmit 2005 [38]	Berghella 2006 [39]	Dodd 2006 [40]	Meher 2006 [41]	Earl 2010 [42]	Reid 2010 [43]	Burrows 2001 [44]
title	probiotics for preventing preterm labour	antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy	diuretics for preventing pre-eclampsia	nitric-oxide for preventing pre-eclampsia and its complications	antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction	antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications	prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy	short cervix on ultrasound: does indomethacin prevent preterm birth?	prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth	progesterone for preventing pre-eclampsia and its complications	interventions for preventing antenatal thyroidism in pregnancy	interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy	interventions for treating cholestasis in pregnancy
time span	1993 - 2010	1976 - 2002	1962 - 1984	1997 - 2002	1995 - 2009	1985 - 2005	1967 - 1990	2001 - 2004	1970 - 2008	1962 - 1983	no data found	2004 - 2007	1984 - 2000
number of included studies	3	46	5	6	5 (4 placebo)	59	5	4	11	2	0	3	9 (7 placebo)
number of patients	364	4282 (3200 placebo)	1836	310 (170 placebo)	484 (324 placebo)	37560	344	139	2714 a) 1329; b) 250; c) 738; d) 99	296	0	314 (169 placebo)	227
point of intervention	>34 weeks	2 nd - 3 rd trimester	1 st - 3 rd trimester	any gestational age	>14 weeks	any gestational age	20 - 34 weeks	14 - 27 weeks	24 - 33 (+6) weeks	16 - 28 weeks	no data found	<12 weeks; planning pregnancy (next 12 months)	NR

5.1.1 Antibiotika

Es wurden vier Reviews [27, 29, 30, 32] zur Antibiotika-Therapie von (a)symptomatischen Erkrankungen, sowie ein Review zur prophylaktischen Gabe von Antibiotika bei Frauen mit erhöhtem Frühgeburtenrisiko inkludiert [8, 28].

Smail [27] untersuchte die Gabe von Antibiotika bei Frauen mit einer asymptomatischen Bakteriurie. Die Gaben von Antibiotika zeigte keine signifikante Veränderung Frühgeborener <38. Woche (RR 0.37 [95% CI 0.10, 1.36], 3 Studien, 412 Frauen). Ein signifikanter Effekt konnte auf das LBW <2500g im Vergleich Antibiotika versus keine Behandlung festgestellt werden (RR 0.66 [95% CI 0.49, 0.89], 7 Studien, 1502 Frauen). In der Subgruppenanalyse Antibiotika-Gabe versus Placebo ist der Effekt nicht mehr signifikant. Weitere relevante Outcomes wurden in dem Review nicht berücksichtigt.

In den Review zur prophylaktischen Gabe von Antibiotika wurden Frauen eingeschlossen, die zwar asymptomatisch, aber aufgrund ihres Fibronectin-Status oder einer abnormalen Vaginalflora als "at risk" oder aufgrund einer vorhergegangenen Frühgeburt als "high risk" eingestuft wurden [28]. Die Behandlung erfolgte mit Clindamycin, Metronidazol oder Erythromycin (alleine oder in Kombination) gegen Placebo. In der Antibiotika-Gruppe wurde kein Effekt auf die Frühgeburtlichkeit vor der 32. SSW oder 37. SSW festgestellt (<32. SSW: RR 1.22 [95% CI 0.88, 1.68], 9 Studien, 6916 Frauen und <37. SSW: RR 1.03 [95% CI 0.86, 1.24], 17 Studien, 9584 Frauen). Auch bezüglich der Kindersterblichkeit (inkl. Totgeburt und Säuglingssterblichkeit) konnte kein Unterschied festgestellt werden (RR 1.45, [95%CI 0.85, 2.46], 8 RCTs, k.A. zu Anzahl der Frauen/ Kinder). Andere frühgeburtlichkeitsrelevante Outcomes wurden im Review nicht berücksichtigt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt ebenfalls ein systematischer Review, der die prophylaktische Gabe von Antibiotika zur Verringerung der Morbidität und Mortalität aufgrund von Infektionen als primärpräventive Intervention untersuchte [8] (siehe Kapitel 3.1.2.). Der Review schloss jedoch auch Studien ein, in welchen Frauen „at risk“ behandelt wurden. Die Anzahl Frühgeborener wurde in dieser Gruppe der Schwangeren „at high risk“ durch die Antibiotika-Gabe nicht signifikant beeinflusst (RR 0.89 [95% CI 0.58, 1.36], 2 Studien, 758 Frauen). Ein signifikantes Ergebnis auf die Reduktion der Frühgeburtlichkeit wurde nur in den Subgruppen der Schwangeren erzielt, die eine bakterielle Vaginose aufwiesen (RR 0.64 [95% CI 0.47, 0.88], 1 Studie, 258 Frauen). Die perinatale Mortalität, Komplikationen beim Kind, die Zuweisung zu NICU sowie das Geburtsgewicht zeigten im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (Placebo oder kein Medikament) keinen signifikanten Unterschied durch Antibiotika, für die Auswertung von mütterlichen Komplikationen standen nicht ausreichend Daten zur Verfügung [8].

4 Reviews zu AB-Therapie, 1 zur AB-Prophylaxe

AB bei asymptomatischer Bakteriurie

keine Gruppenunterschiede bezüglich PTB <38. SSW Verringerung der LBW <2500g nur im Vergleich mit keiner Behandlung, nicht bei Placebovergleich

prophylaktische AB bei Frauen „at risk“:

keine Gruppenunterschiede bezüglich -PTB <37. oder <32. SSW -kindlicher Mortalität

Verringerung der PTB nur bei vorliegender bakterieller Vaginose

<p>AB zur Therapie einer bakteriellen Vaginose:</p> <p style="padding-left: 20px;">keine Gruppenunterschiede bezüglich</p> <ul style="list-style-type: none"> -PTB -LBW <p>- perinataler Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> -NICU -kindlichen und mütterlichen Komplikationen 	<p>In einem weiteren Review wurde die Behandlung der bakteriellen Vaginose mit Antibiotika („any antibiotic“, oral oder vaginal) versus Placebo oder keiner Behandlung untersucht [29]. Im Gegensatz zum vorher zitierten Review, in welchem bei Frauen „at risk“ (mit bakterieller Vaginose) eine Reduktion der Frühgeborenenrate festgestellt wurde, konnten in dieser Übersichtsarbeit für die Antibiotika-Gabe keine signifikanten Ergebnisse für die Reduktion der Frühgeburtlichkeit vor der 37. SSW (OR 0.91 [95% CI 0.78, 1.06, 12 Studien, 5888 Frauen) oder vor der 32. SSW (OR 1.14 [95% CI 0.76, 1.70], 4 Studien, 3565 Frauen) nachgewiesen werden. Auch in den anderen untersuchten Outcomes zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (LBW <2500g: OR 0.95 [95% CI 0.77, 1.17], 7 Studien, 4107 Frauen; perinatale Sterblichkeit: OR 0.96 [95% CI 0.53, 1.73], 3 Studien, 2666 Frauen und Zuweisung zu NICU: OR 1.11 [95% CI 0.87, 1.41], 2 Studien, 2383 Frauen). Dies gilt ebenfalls für die Subgruppenanalysen (orale oder vaginale Antibiotika vs. Placebo/ keine Behandlung). Auch bei kindlichen und mütterlichen Komplikationen zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.</p>
<p>AB zur Therapie einer vaginalen Ureaplasmeninfektion:</p> <p style="padding-left: 20px;">keine Daten zu Beeinflussung der PTB nach SSW, keine Gruppenunterschiede bezüglich LBW <2500g</p>	<p>Der systematische Review zur Behandlung einer vaginalen Ureaplasmainfektion [30], der lediglich auf einer einzigen Studie mit 1071 Frauen basiert, kann aufgrund mangelnder Daten kein Ergebnis zur möglichen Reduktion der Frühgeburt nach Gestationsalter und der kindlichen Mortalität benennen. Daten liegen nur für die Analyse des Geburtsgewichts und zu Komplikationen der Mutter vor. Aus der Analyse gehen keine Gruppenunterschiede bezüglich des Geburtsgewichts LBW <2500g (RR 0.70 [95% CI 0.46, 1.07], 1 Studie 825 Frauen) oder zu Nebenwirkungen, aufgrund derer die Therapie abgebrochen wurde, hervor (RR 1.27 [95% CI 0.85, 1.85], 1 RCT, 1071 Frauen).</p>
<p>AB zur Therapie einer vaginalen Trichomonadeninfektion:</p> <p style="padding-left: 20px;">widersprüchliche Studienergebnisse, ev. Erhöhung von PTBs durch Metronidazol</p>	<p>Der Review von Gülmezoglu [31] schließt zwei Studien ein, in welchen symptomatische sowie asymptomatische Schwangere mit vaginaler Trichomonadeninfektion in der Interventionsgruppe medikamentös behandelt wurden. Die Studien wurden in Südafrika und den USA durchgeführt. Während in der südafrikanischen Studie keine Gruppenunterschiede im Geburtsgewicht (mean difference: -0,10 [95% CI -0,24, 0.04], 1 RCT, 208 Frauen) und dem Gestationsalter (mean difference -0.30 [95% CI -0.69, 0.09], 1 RCT, 200 Frauen) ermittelt werden konnten (k.A. zu PTB oder LBW), wurde in der amerikanischen Studie ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt <37. SSW (RR 1.78 [95% CI 1.19, 2.66], 1 Studie, 604 Frauen) sowie (ein nicht signifikant erhöhtes Risiko) für LBW <2500g (RR 1.38 [95% CI 0.92, 2.06], 1 Studie, 604 Frauen,) in der Metronidazol-Gruppe festgestellt. Die Ergebnisse beruhen jedoch auf kleinen Studienpopulationen.</p>
<h2>5.1.2 Probiotika</h2>	
<p>orale oder vaginale Probiotika:</p> <p style="padding-left: 20px;">keine Gruppenunterschiede bezüglich</p> <p>-PTB <37. bzw. 32. SSW</p>	<p>Die Gabe von Probiotika (oral oder vaginal) [32] zeigte keine signifikanten Effekte für PTB <32 Wochen (RR 0.65 [95% CI 0.03, 15.88], 1 Studie, 238 Frauen), oder <37 Wochen (RR 3.95 [95% CI 0.36, 42.91], 1 Studie, 238 Frauen). Unterschiede in der Säuglingssterblichkeit konnten aufgrund mangelnder Daten nicht berechnet werden, weitere Outcomes wurden nicht berücksichtigt.</p>

5.1.3 Antihypertensiva

In drei Reviews (insgesamt 57 Studien mit 6428 Frauen) wurde die Gabe von Antihypertensiva bei Schwangeren zur Behandlung von mildem/ moderatem Bluthochdruck [33] sowie zur Präeklampsieprophylaxe untersucht [34, 35].

Zur Behandlung des Bluthochdrucks wurde die Gabe von Antihypertensiva mit keiner Behandlung verglichen [33]. Während eine Verminderung des relativen Risikos für die Entwicklung einer schweren Hypertonie festgestellt werden konnte, hatte dieses Ergebnis keine Auswirkungen auf die kindliche Mortalität (Fehl- und Totgeburten, perinatale Sterblichkeit: RR 0.73 [95% CI 0.50, 1.08], 26 Studien, 3081 Frauen). Ein signifikanter Gruppenunterschied konnte ausschließlich für Fehlgeburten festgestellt werden (RR 0.39 [95% CI 0.17, 0.93], 7 Studien, 1058 Frauen). Auf die Frühgeburtlichkeit vor der 37. oder der 34. SSW hatte die Intervention keine signifikanten Auswirkungen (<37. SSW: RR 1.02 [95% CI 0.89, 1.16], 14 Studien, 1992 Frauen; <34.SSW: RR 1.19 [95% CI 0.77, 1.83], 5 Studien, 792 Frauen). Das Outcome LBW <2500g wurde in diesem Review nicht erhoben, dafür aber SGA, worauf die Antihypertensiva keinen Effekt ausübten (RR 1.04 [95% CI 0.84, 1.27], 19 Studien, 2437 Frauen). Als weiterer Outcome wurde die Zuweisung zu einer „special care baby unit“ (RR 1.11 [95% CI 0.93, 1.32], 8 Studien, 1321 Frauen) und das Auftreten von Komplikationen beim Kind und der Mutter erhoben. Das Auftreten von neonataler Bradykardie war signifikant erhöht (RR 1.93 [95% CI 1.05, 3.53], 3 Studien, 418 Frauen), während für die Neugeborenenhypoglykämie kein eindeutiger Unterschied in den Gruppen vorlag (RR 0.77 [95% CI 0.51, 1.17], 5 Studien, 862 Frauen). Seitens der Frauen wurde in 11 Studien mit 934 Frauen erhoben, ob Nebenwirkungen aufgetreten sind (RR 1.53 [95% CI 1.10, 2.12]) sowie in einer Studie an 1403 Frauen, ob die Nebenwirkungen zu einem Wechsel oder zur Beendigung der Therapie geführt haben, was eindeutig der Fall war (RR 2.59 [95% CI 1.33, 5.04], 15 Studien, 1403 Frauen).

In zwei weiteren Reviews wurden Diuretika [34] und Nitroglycerin [35] zur Präeklampsieprophylaxe versus Placebo oder keiner Behandlung untersucht. Es konnte jeweils keine eindeutige Reduktion der PTB <37 Wochen aufgezeigt werden (Diuretika: RR 0.67 [95% CI 0.32, 1.41], 2 Studien, 465 Frauen und Nitroglycerin: RR 0.48 [95% CI 0.21, 1.07], 3 Studien, 154 Frauen), für PTB <32 Wochen waren keine Daten verfügbar oder sie wurden nicht als zu erhebendes Outcome definiert. LBW <2500g wurde nicht erhoben, die Differenz im Geburtsgewicht (Diuretika: mean difference 139.0 [95% CI -484.40, 762.40], 1 Studie, 20 Frauen) bzw. SGA (Nitroglycerin: RR 0.78 [95% CI 0.36, 1.70], 2 Studien, 108 Frauen) zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede. Zur maternalen Mortalität konnten keine Daten ermittelt werden, es wurde ausschließlich die perinatale Mortalität (bei Nitroglycerin auch neonatal) erfasst. Diese zeigten keinen eindeutigen Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen (Diuretika: RR: 0.72 [95% CI 0.40, 1.27], 5 Studien, 1836 Frauen, Nitroglycerin: RR 0.25 [95% CI 0.03, 2.34], 2 Studien, 114 Frauen). Zu kindlichen Komplikationen (neonatale Thrombozytopenie) und die NICU Zuweisung konnten für die Diuretikagabe keine ausreichenden Daten aus den Primärstudien gewonnen werden. Bei Nitroglycerin-Gabe zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich intraventrikulärer Blutungen (RR 0.26 [95% CI 0.01, 6.28], 1 Studie, 68 Frauen) und der NICU Zuweisung (RR 1.05 [95% CI 0.25, 4.35], 1 Studie, 68 Frauen). Bei der Behandlung mit Diuretika traten bei den Schwangeren Nebenwirkungen wie Übelkeit, Juckreiz, Hautausschlag,

Antihypertensiva zur Hypertonie-Behandlung:

keine Gruppenunterschiede bezüglich
-PTB <37. oder 34. SSW
-SGA
-kindlicher Mortalität
-Zuweisung zu „NICU“

weniger Fehlgeburten

mehr kindliche und mütterliche Nebenwirkungen

Diuretika und Nitroglycerin zur Präeklampsieprophylaxe:

keine Gruppenunterschiede bezüglich
-PTB <37. SSW
-perinatale Mortalität

deutlich mehr mütterliche Nebenwirkungen

Schwindel und Diurese auf (Nebenwirkungen allgemein signifikant erhöht: RR 8.70 [95% CI 1.19, 63.60], 1 Studie, 519 Frauen). Bei der Nitroglycerin-Gabe wurden von den Frauen Kopfschmerzen, Hautausschlag und Diarrhoe berichtet. Ein Abbruch der Intervention aufgrund der Nebenwirkungen war in der Medikamentengruppe (Nitroglycerin) signifikant erhöht (RR 4.02 [95% CI 1.15, 14.09]). Dieses Outcome wurde jedoch nur an einer kleinen Population erhoben (2 Studien, 56 Frauen). Bei den Diuretika war dieses Outcome häufig, aber nicht signifikant (RR 1.85 [95% CI 0.81, 4.22], 2 Studien, 1217 Frauen).

5.1.4 Thrombozytenaggregationshemmer und Heparin

Heparin bei erhöhtem Risiko für placentare Dysfunktion:
keine Gruppenunterschiede bezüglich
-PTB <37. oder 34. SSW
-LBW <2500g
-perinataler Mortalität

keine Informationen zu Zuweisung zu „NICU“, mütterlicher Mortalität oder Komplikationen/ Nebenwirkungen

Thrombozytenaggregationshemmer zur Präeklampsieprophylaxe:
Reduktion für
- PTB <37. SSW (sowohl „at risk“ als auch mit zusätzlicher Hypertonie)
- kindliche Mortalität (gesamt und Frauen „at risk“)
-LBW <2500g (Frauen mit zusätzlicher Hypertonie)

Zwei systematische Reviews befassten sich mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Heparin. Die Therapien wurden zur Präeklampsieprophylaxe [37] bzw. bei Schwangeren mit erhöhtem Risiko für placentare Dysfunktion [36] eingesetzt. Die Übersichtsarbeiten umfassen 64 RCTs mit 38044 Schwangeren. Beide verglichen die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern bzw. Heparin mit Placebo oder keiner Behandlung.

Die Intervention bei Schwangeren, bei denen die Gefahr einer placentaren Dysfunktion festgestellt wurde [36], erfolgte nach der 14. Schwangerschaftswoche. Ergebnisse konnten nur für Heparin (allein oder in einer Kombination) erhoben werden, für Triazolopyrimadin stehen keine Informationen bezüglich der relevanten Outcomes zur Verfügung. Die Ergebnisse zeigen weder für PTB <37. und <34. SSW (<37. SSW: RR 0.64 [95% CI 0.41, 1.01], 3 Studien, 237 Frauen und <34. SSW: RR 0.55 [95% CI 0.22, 1.37], 1 Studie, 110 Frauen) noch für das Geburtsgewicht <2500g und die perinatale Mortalität signifikante Gruppenunterschiede. Für die Outcomes NICU und mütterliche Mortalität sowie Komplikationen (der Mutter) wurden in den Studien keine Angaben gemacht, oder nicht berücksichtigt (Komplikationen beim Kind).

Im Review zur Prävention einer Präeklampsie [37] wurde die Intervention (niedrig dosiertes Aspirin oder Dipyridamol) hinsichtlich zwei unterschiedlichen Personengruppen ausgewertet. Einerseits wurden Frauen „at risk“ (z.B. aufgrund Diabetes, vorhergegangener Präeklampsie, positivem Roll-over-Test² oder Tennagerschwangerschaft) betrachtet, andererseits Frauen „at risk“ mit einer zusätzlich bereits bestehenden Schwangerschaftshypertonie. In der Gruppe der Frauen „at risk“ (ohne Hypertonie) konnte eine geringe, aber dennoch signifikante Reduktion des Risikos einer Frühgeburt vor der abgeschlossenen 37. SSW festgestellt werden (RR 0.92 [95% CI 0.88, 0.97], 29 Studien, 31151 Frauen). Die PTB <32. und <34. SSW zeigte dagegen in dieser Subgruppe keine signifikanten Gruppenunterschiede (<34.SSW: RR 0.92 [95% CI 0.71, 1.21], 5 Studien, 4454 Frauen; <32. SSW: RR 0.97 [95% CI 0.81, 1.16], 6 Studien, 13832 Frauen). Die PTB <37. SSW war auch in der Gruppe der Frauen mit bestehender Schwangerschaftshypertonie signifikant vermindert (RR 0.87 [95% CI 0.75, 0.99], 3 Studien, 1451 Frauen). Zur Veränderung der Frühgeburtlichkeit vor der 32. oder 34.

² Der Blutdruck der Schwangeren wird erst in Seitenlage bestimmt, nach Drehung in Rückenlage wird der Blutdruck 5 min später erneut gemessen. Ein Anstieg des diastolischen Blutdrucks um 20 mmHg, gilt als prädiktiv, später in der Schwangerschaft einen Bluthochdruck zu entwickeln.

SSW waren keine Daten für Frauen mit Schwangerschaftshypertonie verfügbar. Bei Frauen mit bestehender Schwangerschaftshypertonie konnte in einer Studie mit 100 Frauen eine Risikoreduktion für das Geburtsgewicht unter 2500g festgestellt werden (RR 0.24 [95% CI 0.09, 0.65], 1 Studie, 110 Frauen), dieses Outcome war bei den Frauen „at risk“ (ohne Hypertonie) dagegen nicht signifikant (RR 0.93 [95% CI 0.83, 1.05], 6 Studien, 7512 Frauen).

Wurden in der Gruppe „at risk“ (ohne Hypertonie) alle Todeszeitpunkte zusammen betrachtet (Totgeburt, Säuglingssterblichkeit und Kindstod) konnte eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit in der Interventionsgruppe festgestellt werden (RR 0.86 [95% CI 0.76, 0.98], 40 Studien, 33098 Frauen). Wurden die Todeszeitpunkte einzeln betrachtet (Tot- und Fehlgeburt, perinatale Sterblichkeit und Säuglingssterblichkeit) bestand keine statistische Signifikanz mehr. In der Auswertung der Gruppe von Frauen mit zusätzlicher Schwangerschaftshypertonie war das Ergebnis (für alle Todeszeitpunkte) nicht signifikant. Für die Zuweisung zu NICU konnten in beiden Auswertungen, zur Mortalität der Mutter bei Frauen „at risk“ keine eindeutigen Gruppenunterschiede festgestellt werden (keine Daten aus Primärstudien für Frauen mit zusätzlicher Schwangerschaftshypertonie). Zu kindlichen oder mütterlichen Komplikationen konnten keine Daten gefunden werden, waren unzureichend oder wurden nicht erhoben.

keine Unterschiede für:
 -PTB <34. oder 32. SSW
 -kindliche Mortalität, einzeln
 -kindliche Mortalität (gesamt, Frauen mit Schwangerschaftshypertonie)
 - LBW <2500g (Frauen „at risk“)
 -NICU
 -mütterliche Mortalität
keine Angaben zu Komplikationen

5.1.5 Tokolytika

In einem Review [38], aufbauend auf 5 Studien (344 Schwangere mit Zwillingen), wurde die Wirkung von oralen Betamimetika, im Vergleich zu Placebo, zur Verhinderung einer Frühgeburt bei Zwillingen analysiert. Die Ergebnisse zeigten weder eine signifikante Reduktion der PTB <37. SSW (RR 0.85 [95% CI 0.65, 1.10], 4 Studien, 276 Frauen) oder <34. SSW (RR 0.47 [95% CI 0.15, 1.50], 1 Studie, 144 Frauen), noch im Geburtsgewicht <2500g oder in der Mortalität von Mutter oder Kindern. Zu weiteren relevanten Outcomes waren keine Daten vorhanden.

Tokolytika

orale Betamimetika bei Zwillingsschwangerschaften:

keine Unterschiede für
 -PTB < 37. oder <34.SSW
 - LBW <2500g
 -mütterlicher/ kindlicher Mortalität

Indomethacin bei verkürzter Zervix:

Verringerung der PTB <24. SSW

Ein Review [39] untersuchte die Wirkung von Indomethacin bei Frauen zwischen der 14. und 27. Schwangerschaftswoche, die einen durch transvaginalen Ultraschall identifizierten, verkürzten (<25 mm) Gebärmutterhals aufwiesen. Es wurden 3 Studien mit insgesamt 354 Frauen eingeschlossen. Zu den untersuchten Outcomes gehörten nur PTB vor der 35. sowie der 32. (<35.SSW: RR 0.69 [95% CI 0.44, 1.13]; <32. SSW: RR 0.58 [95% CI 0.33, 1.04], k.A. zu Anzahl der Studien und Frauen) und der 24. SSW sowie die perinatale Sterblichkeit. Allein das Risiko einer Frühgeburt vor der 24. Woche konnte durch Indomethacin-Gabe signifikant gesenkt werden (PTB <24. SSW RR 0.14 [95% CI 0.02, 0.92]). Dieses Ergebnis beruht allerdings auf einem sehr weiten Konfidenzintervall und es werden keine Angaben zur Anzahl der in diese Berechnung einbezogenen Studien und zur Anzahl der beobachteten Frauen gegeben.

<p>Progesteron bei erhöhtem Frühgeburtsrisiko:</p> <p>Reduktion (bei vorausgehender Frühgeburt) für</p> <p>-PTB <37. oder <34.SSW</p> <p>- LBW <2500g</p> <p>keine Unterschiede für</p> <p>- kindliche Mortalität</p> <p>Reduktion (bei verkürzter Zervix) für:</p> <p>- PTB <34. SSW</p> <p>keine Unterschiede für</p> <p>- LBW <2500g</p> <p>- kindliche Mortalität</p> <p>keine Unterschiede bei anderen Subgruppen (Mehrlingsschwangerschaften & „andere RF)</p>	<p>Der Review von Dodd [40] untersuchte die Progesteron-Gabe an schwangeren Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt. Die Auswertungen erfolgte hinsichtlich der folgenden, für eine Frühgeburt identifizierten Risikofaktoren: vorausgegangene Frühgeburt, verkürzter Gebärmutterhals, Mehrlingsschwangerschaften und „andere“. Bei Frauen, die bereits eine vorangehende spontane Frühgeburt gehabt hatten, konnte das Risiko einer weiteren Frühgeburt vor der 34. sowie vor der 37. SSW signifikant gesenkt werden (<34. SSW: RR 0.15 [95% CI 0.04, 0.64], 1 Studie, 142 Frauen und <37. SSW: RR 0.80 [95% CI 0.70, 0.92], 4 Studien, 1255 Frauen), auch das Risiko für LBW <2500g war in der Interventionsgruppe eindeutig geringer (RR 0.64 [95% CI 0.49, 0.83], 2 Studien, 501 Frauen). Weitere Ergebnisse für die perinatale Sterblichkeit, den intrauterinen Fruchttod und die Säuglingssterblichkeit zeigten keinen Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. Eine eindeutige Reduktion der Frühgeburtlichkeit vor der 34. SSW konnte auch bei Progesteron-Verabreichung an Frauen mit verkürztem Gebärmutterhals festgestellt werden (<34. SSW: RR 0.58 [95% CI 0.38, 0.87], 1 Studie, 250 Frauen), für PTB vor der 37. SSW waren keine Daten vorhanden. Eine eindeutige Verringerung der kindlichen Mortalität, sowie eine Risikobeeinflussung für LBW konnte in dieser Subgruppe nicht festgestellt werden. Sowohl bei Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften als auch in der Gruppe der Frauen mit „anderen“ Risikofaktoren konnten keine eindeutigen Gruppenunterschiede bezüglich PTB <37. SSW, LBW <2500g und der kindlichen Mortalität festgestellt werden. Daten, die über eine Zuweisung zu NICU oder Komplikationen bei Kind oder Mutter berichteten, waren für keine der Auswertungen vorhanden. Die mütterliche Mortalität wurde als Outcome nicht berücksichtigt.</p>
<p>Progesteron zur Präeklampsieprophylaxe:</p> <p>keine Unterschiede für</p> <p>- PTB <37. SSW</p> <p>-kindliche Mortalität</p>	<p>Die Verabreichung von Progesteron wurde auch in einem Review zur Präeklampsieprophylaxe untersucht [41], in den 2 RCTs eingeschlossen wurden. Ergebnisse konnten nur zu den Outcomes Mortalität des Kindes und Frühgeburt <37. SSW berechnet werden, welche keine signifikanten Gruppenunterschiede zeigten (<37. SSW: RR 1.1 [0.33, 3.66], 1 Studie, 168 Frauen). Für die Berechnung des Risiko von kindlichen Komplikationen lagen nicht genügend Informationen vor, für Komplikationen seitens der Mutter wurden keine Daten gefunden, die LBW <2500g wurde im Review nicht als Outcome berücksichtigt.</p>

5.1.6 Andere medikamentöse Therapien

Ein Review [42] mit der Fragestellung nach Interventionen zur Verhinderung einer Schilddrüsenüberfunktion konnte keine geeigneten Studien für den Review identifizieren.

Ein Review zu medikamentösen Interventionen bei Schilddrüsenunterfunktion [43] konnte drei Studien mit insgesamt 314 Frauen, welche schwanger waren oder eine Schwangerschaft planten, einschließen. Die Intervention wurde versus Placebo oder keiner Behandlung durchgeführt. In der Interventionsgruppe wurde im Vergleich zu keiner Behandlung eine signifikante Reduktion der Frühgeburtlichkeit <37. SSW festgestellt (RR 0.28 [95% CI 0.10, 0.80], 1 Studie, 105 Frauen), welche sich im Placebovergleich nicht bestätigte (RR 0.96 [95% CI 0.20, 4.61], 1 Studie, 151 Frauen). Für Fehlgeburten zeigten sich in beiden Auswertungen keine signifikanten Gruppenunterschiede. Für NICU, kindliche und mütterliche Komplikationen sowie die mütterliche Mortalität waren keine Daten aus Primärstudien verfügbar. Die LBW <2500g wurde nicht als Outcome berücksichtigt.

Ein Review zur Wirksamkeit und Sicherheit von therapeutischen Intervention bei schwangeren Frauen mit diagnostizierter Cholestase [44] inkludierte neun RCTs. Aus diesen Primärstudien waren jedoch keine adäquaten Daten für die zu untersuchenden Outcomes PTB, LBW und Mortalität verfügbar.

andere medikamentöse Therapien

**bei Hyperthyreose:
keine Studien/
Informationen**

**bei Hypothyreose:
Reduktion für
- PTB <37. SSW (im
Vergleich zu keiner
Therapie, nicht bei
Plazebo)
keine Unterschiede für
-Geburtsgewicht
-Fehlgeburten**

**therapeutische
Interventionen bei
Cholestase: keine
frühgeburtlichkeits-
relevanten Daten in
RCTs verfügbar**

Tabelle 5.1-3: Studienergebnisse: medikamentöse Therapie (Sekundärprävention)

author, year, ref. number	outcome measures child						outcome measures mother	
	PTB <37 weeks	PTB <32 weeks	LBW <2500g	mortality	NICU	complication(s)	mortality	complication(s)
antibiotics								
Smail 2007 [27]	<38 weeks: RR 0.37 [0.10, 1.36], 3 studies, n=412	NR	RR 0.66 [0.49, 0.89], 7 studies, n=1502	NR	NR	NR	NR	NR
Simcox 2007 [28]	RR 1.03 [0.86, 1.24], 17 studies, n=9584	RR 1.22 [0.88, 1.68], 9 studies, n=6916	NR	perinatal deaths (incl. stillbirth, neonatal death): RR 1.45 [0.85, 2.46], 8 studies, n=no data	NR	NR	NR	NR
Thinkamrop 2002 [8] "pregnant women at high risk"	RR 0.89 [0.58, 1.36], 2 studies, n=758	NR	RR 0.94 [0.35, 2.53], 2 studies, n=352	(women with history of preterm birth) RR 2.76 [0.44, 17.08], 2 studies, n=241	RR 1.43 [0.91, 2.25], 1 study, n=99	neonatal sepsis (women with previous preterm delivery): RR 11.31 [0.64, 200.79], 1 study, n=142	NR	(severe) side effects of antibiotic prophylaxis: insuff. data
McDonald 2007 [29]	OR 0.91 [0.78, 1.06], 12 studies, n=5888	OR 1.14 [0.76, 1.70], 4 studies, n=3565	OR 0.95, [0.77, 1.17], 7 studies, n=4107	perinatal death: OR 0.96 [0.53, 1.73], 3 studies, n=2666	OR 1.11 [0.87, 1.41], 2 studies, n=2383	severe neonatal morbidity: OR 0.96 [0.50, 1.84], 1 study, n=1917	NR	side effects sufficient to stop treatment: OR 1.57 [0.95, 2.59], 3 studies, n=1450
Raynes-Greenow 2004 [30]	NDA	NDA	RR 0.70 [0.46, 1.07], 1 study, n=825	NDA	NR	NR	NR	side effects sufficient to stop treatment: RR 1.25 [0.85, 1.85], 1 study, n=1071
Gülmezoglu 2011 [31]	RR 1.78 [1.19, 2.66], 1 study, n=604	NDA	LBW: RR 1.38 [0.92, 2.06], 1 study, n=604; birthweight: MD -0.10 [-0.24, 0.04], 1 study, 208; gestational age (weeks): MD -0.30 [0.69, 0.09], 1 study, n=200	NR	NR	side effects and complications of treatment: NDA	NR	side effects and complications of treatment: NDA
probiotics								
Othmann 2007 [32]	RR 3.95 [0.36, 42.91], 1 study, n=238	RR 0.65 [0.03, 15.88], 1 study, n=238	NR	neonatal death: insuff. data	NR	NR	NR	side effects: NR

author, year, ref. number	outcome measures child						outcome measures mother	
	PTB <37 weeks	PTB <32 weeks	LBW <2500g	mortality	NICU	complication(s)	mortality	complication(s)
antihypertensive drugs								
Abalos 2007 [33]	RR 1.02 [0.89, 1.16], 14 studies, n=1992	<34 weeks: RR 1.19 [0.77, 1.83], 5 studies, n=792	SGA: RR 1.04 [0.84, 1.27], 19 studies, n=2437	total death (incl. miscarriage): RR 0.73 [0.50, 1.08], 26 studies, n=3081	special care baby unit: RR 1.11 [0.93, 1.32], 8 studies, n=1321	neonatal hypoglycaemia: RR 0.77 [0.51, 1.17], 5 studies, n=862; neonatal bradycardia: RR 1.93 [1.05, 3.53], 3 studies, n=418	RR 2.85 [0.30, 27.00], 4 studies, n=376	side effects: 1.53 [1.10, 2.12], 11 studies, n=934; Changed/stopped drugs due to side-effects: RR 2.59 [1.33, 5.04], 15 studies, n=1403
Churchill 2007 [34]	RR 0.67 [0.32, 1.41], 2 studies, n=465	NR	mean difference: 139.0 [-484.40, 762.40], 1 study, n=20	perinatal deaths: RR 0.72 [0.40, 1.27], 5 studies, n=1836	NDA	neonatal thrombocytopenia: insuff. data	NDA	side effects: RR 8.70 [1.19, 63.60], 1 study, n=519; stop treatment due to side effects: RR 1.85 [0.81, 4.22], 2 studies, n=1217
Meher 2007 [35]	RR 0.48 [0.21, 1.07], 3 studies, n=154	NDA	SGA: RR 0.78 [0.36, 1.70], 2 studies, n=108	perinatal/ neonatal death: RR 0.25 [0.03, 2.34], 2 studies, n=114	RR 1.05 [0.25, 4.35], 1 study, n=68	intraventricular haemorrhage: RR 0.26 [0.01, 6.28], 1 study, n=68	NDA	side effects: headache: RR 6.85 [1.42, 33.04], 2 studies, n=56; skin rash: RR 0.68 [0.22, 2.07], 2 studies, n=56; diarrhea: RR 5.0 [0.27, 91.52], 1 study, n=46; stopped treatment due to side effects: RR 4.02 [1.15, 14.09], 2 studies, n=56
antiplatelet agents and Heparin								
Dodd 2010 [36]	RR 0.64 [0.41, 1.01], 3 studies, n=237	<34 weeks: RR 0.55 [0.22, 1.37], 1 study, n=110	RR 0.82 [0.37, 1.82], 1 study, n=110	perinatal mortality: RR 0.60 [0.16, 2.19], 3 studies, n=237	NDA	NR	NDA	adverse drug reaction: NDA
Duley 2007 [37] woman "at risk"	RR 0.92 [0.88, 0.97], 29 studies, n=31151	<32 completed weeks: RR 0.97 [0.81, 1.16], 6 studies, n=13832 <34 completed weeks: RR 0.92 [0.71, 1.21], 5 studies, n=4454	RR 0.93 [0.83, 1.05], 6 studies, n=7512	fetal and neonatal deaths: RR 0.86 [0.76, 0.98], 40 studies, n=33098	special care unit: RR 0.95 [0.90, 1.01], 15 studies, n=28298	NR	RR 2.57 [0.39, 17.06], 3 studies, n=12709	adverse events: NDA
women with gestational hypertension	RR 0.87 [0.75, 0.99], 3 studies, n=1451	NDA	RR 0.24 [0.09, 0.65], 1 study, n=100	fetal, neonatal or infant death: RR 1.02 [0.72, 1.45], 4 studies, n=1728	special care unit: RR 0.52 [0.05, 5.56], 1 study, n=94	neonatal haemorrhagic complications: insuff. data	NDA	NDA

author, year, ref. number	outcome measures child					outcome measures mother		
	PTB <37 weeks	PTB <32 weeks	LBW <2500g	mortality	NICU	complication(s)	mortality	complication(s)
tocolytics								
Yamasmith 2005 [38]	RR 0.85 [0.65, 1.10], 4 studies, n=276	<34 weeks: RR 0.47 [0.15, 1.50], 1 study, n=144	assuming independence between twins: RR 1.19 [0.77, 1.85], 2 studies, n=366 assuming complete correlation between twins: RR 1.09 [0.81, 1.47], 2 studies, n=183	assuming independence between twins: RR 0.80 [0.35, 1.82], 3 studies, n=452 assuming complete correlation between twins: RR 0.82 [0.28, 2.40], 3 studies, n=226	NDA	NR	RR 2.84 [0.12, 68.57], 1 study, n=144	NDA
Berghella 2006 [39]	<35 weeks: RR 0.69, [0.44, 1.13], no further information	<32 weeks: RR 0.58 [0.33, 1.04], no further information <24 weeks: RR 0.14 [0.33, 1.04], no further information	NR	perinatal death: RR 0.61 [0.19, 1.95], no further information	NR	NR	NR	NR
Dodd 2006 [40]	RR 0.80 [0.70, 0.92], 4 studies, n=1255	<34 weeks: RR 0.15 [0.04, 0.64], 1 study, n=142	RR 0.64 [0.49, 0.83], 2 studies, n=501	perinatal death: RR 0.65 [0.38, 1.11], 3 studies, n=1114; intrauterine death: RR 0.85 [0.35, 2.03], 3 studies, n=1114; neonatal death: RR 0.56 [0.28, 1.10], 3 studies, n=1114	NDA	teratogenic effects: NDA	NR	adverse drug reaction: NDA
b) short cervix	NDA	<34 weeks: RR 0.58 [0.38, 0.87], 1 study, n=250	RR 0.96 [0.73, 1.27], 1 study, n=274	perinatal death: RR 0.38 [0.10, 1.40], 1 study, n=274; intrauterine death: RR 1.01 [0.06, 16.06], 1 study, n=274; neonatal death: RR 0.29 [0.06, 1.37], 1 study, n=274	NDA	teratogenic effects: NDA	NR	adverse drug reaction: NDA
c) multiple pregnancy	RR 1.01 [0.92, 1.12], 2 studies, n=732	<34 weeks: NDA	RR 0.94 [0.86, 1.02], 1 study, n=1276	perinatal death: RR 1.95 [0.37, 10.33], 1 study, n=154	NDA	teratogenic effects: NDA	NR	adverse drug reaction: NDA
d) other risk	RR 0.52 [0.22, 1.24], 2 studies, n=267	<34 weeks: NDA	RR 0.53 [0.23, 1.18], 2 studies,	perinatal death: RR 1.1 (0.23, 5.29), 2 studies, n=264;	NDA	teratogenic effects: NDA	NR	adverse drug reaction: NDA

author, year, ref. number	outcome measures child					outcome measures mother		
	PTB <37 weeks	PTB <32 weeks	LBW <2500g	mortality	NICU	complication(s)	mortality	complication(s)
			n=267	intrauterine death: RR 0.37 [0.04, 3.45], 1 study, n=168, neonatal death: RR 5.49 [0.27, 112.73], 1 study, n=168				
Meher 2006 [41]	RR 1.1 [0.33, 3.66.], 1 study, n=168	NR	NR	stillbirth or neonatal death: RR 0.72 [0.21, 2.51], 2 studies, n=296	NDA	masculinisation of the female fetus: insuff. data	NDA	side effects due to progesterone: NDA
other								
Earl 2010 † [42]	NDA	NR	NR	NDA	NDA	NDA	NDA	NDA
Reid 2010 [43] Levothyroxine vs. no treatment	RR 0.28 [0.10, 0.80], 1 study, n=105	NR	NR	miscarriage (1 st trimester): RR 0.25 [0.06, 1.15], 1 study, n=115	NDA	adverse effects: NDA	NDA	adverse effects: NDA
selenomethionine vs. Placebo	RR 0.96 [0.20, 4.61], 1 study, n=151	NR	NR	miscarriage: RR 0.85 [0.30, 2.42], 1 study, n=169	NDA	adverse effects: NDA	NDA	adverse effects: NDA
Burrows 2001 [44]	NDA	NDA	NDA	NDA	NR	NR	NR	NR

NDA no data available (outcome of interest for systematic review/metaanalysis, but not reported in included studies); NR not reported (outcome not addressed in systematic review/ metaanalysis); **bold** statistically significant effect

† no trials were found for this review

5.2 Andere Interventionen

5 Reviews zu „anderen“ Interventionen

Durch die systematische Literaturrecherche konnten 5 Reviews [45-49] zu anderen Interventionen (zu elektiver Cerclage, Zervikalpessar und professioneller Zahnreinigung), welche im Hinblick auf die Beeinflussung der Frühgeburtlichkeit untersucht wurden, identifiziert werden. In Summe wurden 32 Studien mit 15379 Frauen eingeschlossen. Eine Übersicht über die Studiencharakteristika gibt Tabelle 5.2-1.

Tabelle 5.2-1: Übersicht der Studiencharakteristika: andere Interventionen (Sekundärprävention)

author, year, ref. number	Drakely 2010 [49]	Berghella 2011 [46]	Abdel-Alleem 2010 [48]	Polyzos 2010 [47]	Uppal 2010 [45]
title	cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women	cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth	cervical pessary for preventing preterm birth	obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy	the effectiveness of periodontal disease treatment during pregnancy in reducing the risk of experiencing preterm birth and low birthweight
time span	1984 - 2001	2001 - 2009	no data found	2002 - 2010	2002 - 2010
number of included studies	6	5	0	11	10
number of patients	2175	504	0	6558	6142
point of Intervention	<27 weeks	<24 weeks	2 nd trimester	<28 weeks	no data found

5.2.1 Elektive Cerclage

elektive Cerclage

In zwei Reviews wurde über die elektive Cerclage zur Verhinderung einer vorzeitigen Öffnung des Muttermundes berichtet:

prophylaktische Cerclage bzw. Cerclage bei verkürzter Zervix bei Frauen „at risk“:

keine Unterschiede für
- PTB
- Fehlgeburt
- perinataler Tod

höheres Infektionsrisiko bei prophylaktischer Cerclage

keine Daten zu Geburtsgewicht und maternaler Mortalität

Ein Review [49] verglich die prophylaktische Cerclage gegen keine Cerclage oder Bettruhe bzw. eine Cerclage bei Frauen mit, durch Ultraschall identifiziertem, verkürzten Gebärmutterhals gegen keine Cerclage. Alle Frauen standen unter (z.T. bestätigtem) Verdacht einer Zervix-Insuffizienz und waren somit „at risk“ für eine Frühgeburt. Unterschiede in der Frühgeburtlichkeit sowie für das Risiko einer Fehlgeburt <24. SSW oder des perinatalen Todes, waren in beiden Interventionsgruppen nicht eindeutig (prophylaktische Cerclage versus keine Cerclage/Bettruhe: PTB <37 SSW: RR 0.88 [95% CI 0.76, 1.03], 4 Studien, 2062 Frauen; PTB <32 SSW: RR 1.29 [95% CI 0.67, 2.49], 3 Studien, 770 Frauen; Fehlgeburt: RR 0.86 [95% CI 0.59, 1.25], 3 Studien, 1556 Frauen; perinataler Tod: RR 0.80 [95% CI 0.48, 1.36], 4 Studien, 2059 Frauen und Cerclage versus keine Cerclage bei verkürztem Gebärmutterhals: PTB <37. SSW: RR 0.34 [95% CI 0.13, 0.87], 1 Studie, 35 Frauen; PTB <34. SSW: RR 0.70 [95% CI 0.44, 1.12], 2 Studien, 148 Frauen; Fehlgeburt: RR 0.17 [95% CI 0.01, 3.30], 1 Studie, 35 Frauen; perinataler Tod: RR 0.91 [95% CI 0.36, 2.27], 2 Studien, 148 Frauen). Ein signifikantes Ergebnis zeigte sich nur in Hinblick auf

vermehrte Infektionen in der Interventionsgruppe bei prophylaktischer Cerclage (RR 2.57 [95% CI 1.42, 4.64], 3 Studien, 1083 Frauen). Im zweiten Gruppenvergleich (bei Cerclage bei verkürzter Zervix) war kein signifikanter Unterschied bezüglich dieses Outcomes ersichtlich. In den Primärstudien waren keine Daten zum Geburtsgewicht oder der maternalen Mortalität vorhanden, weitere Outcomes wurden in dem Review nicht berücksichtigt.

In den zweiten Review [46] wurden Studien analysiert, welche asymptomatische Einlingsschwangere mit vorangehender Frühgeburt und verkürzter Zervix (< 25mm; das Screening erfolgte mittels transvaginalem Ultraschall vor der 24. SSW) eingeschlossen hatten. Die Intervention (Cerclage) wurde gegen keine Intervention (keine Cerclage) verglichen. Die Intervention verringerte die PTB <37. SSW und die PTB <32. SSW signifikant (PTB <37.SSW: RR 0.70 [95% CI 0.58, 0.83], 5 Studien, 504 Frauen; PTB <32. SSW: RR 0.66 [95% CI 0.48, 0.91], 5 Studien, 504 Frauen). Dieses Ergebnis bestätigte sich für die PTB <37. SSW (bzw. sofern nicht angegeben für die PTB <35. SSW) auch in allen durchgeführten Subgruppenanalysen (nach unterschiedlichen Zervixlängen: <16 mm oder 16-24.9mm, unterschiedlichen Screeningzeitpunkten: vor der 20 oder der 24. SSW, unterschiedlichen Zeitpunkten vorangegangener Frühgeburten: <37. SSW oder <24. SSW). Die perinatale Mortalität wurde insgesamt und in den Subgruppen nach unterschiedlicher Zervixlänge nicht signifikant beeinflusst (gesamt: RR 0.65 [95% CI 0.40, 1.07], 5 Studien, 504 Frauen). Eine Reduktion zeigte sich nur in den Subgruppenanalysen bei einem früheren Screeningzeitpunkt (vor der 20. SSW, vorangehende PTB < 37. SSW) oder einer früheren vorangegangenen PTB (< 24 SSW bei Screeningzeitpunkt vor der 24. SSW). Die Ergebnisse bezüglich des Geburtsgewichts unter 2500g (RR 0.65 [95% CI 0.42-1.00], 5 Studien, 499 Babys), sowie der Zuweisung zu NICU (RR 0.63 [95% CI 0.34, 1.18], 4 Studien, 403 Babys) unterschieden sich dagegen nicht eindeutig zwischen den Gruppen (keine Ergebnisse für Subgruppen). Komplikationen der Kinder und Mütter wurden, ebenso wie die mütterliche Mortalität, nicht erhoben.

Cerclage bei verkürzter Zervix und vorangehender Frühgeburt:

Verminderung von
- PTB <37. und <32. SSW

keine Unterschiede für
-LBW<2500g
-perinatale Mortalität
-NICU

keine Informationen zu
Komplikationen/
maternaler Mortalität

5.2.2 Zervikalpessar

Das Zervikalpessar ist eine nicht-invasive Methode, die bei einer verkürzten Zervix eingesetzt wird. Der Review [48] zu dieser Methode hat zwei Studien zum Thema identifiziert, diese wurden jedoch aufgrund ihres Studiendesigns ausgeschlossen. Weitere Studien laufen. Somit können derzeit keine Informationen zur Wirksamkeit des Zervikalpessars hinsichtlich der Verminderung des Frühgeburtenrisikos getroffen werden.

Zervikalpessar:

derzeit keine
Informationen
verfügbar

5.2.3 Professionelle Zahnreinigung

**professionelle
Zahnreinigung:
keine Beeinflussung der
LBW <2500g
Reduktion der PTB <37.
SSW nur in einer
Übersichtsarbeit
in zweitem Review,
bzw. bei ausschließlicher
Berücksichtigung von
Studien hoher Qualität
keine
Gruppenunterschiede
nachweisbar**

Zwei systematische Übersichtsarbeiten [45, 47] wurden zur professionellen Zahnreinigung (“scaling and root planing”) gefunden. Der Review von Polyzos [47] schließt elf RCTs mit 6.558 Frauen ein. Es wurden keine eindeutigen Gruppenunterschiede hinsichtlich der untersuchten Outcomes Frühgeburtlichkeit <37. (OR 0.93 [95% CI 0.79, 1.10], 11 Studien, 6314 Frauen) und <35. SSW (OR 1.22 [95% CI 0.88, 1.68], 4 Studien, 3520 Frauen) sowie Geburtsgewicht <2500g (OR 0.85 [95% CI 0.70, 1.04], 8 Studien, 4929 Frauen), spontaner Abort oder Totgeburt gefunden. Die Metaanalyse von Uppal [45] inklidiert zehn RCTs mit insgesamt 6142 Frauen. Die PTB <37. SSW wurde durch die Intervention signifikant verringert (OR 0.59 [95% CI 0.40, 0.88], 10 Studien, 6142 Frauen), die LBW <2500g wurde nicht beeinflusst (OR 0.72 [95% CI 0.44, 1.17], 8 Studien, 5802 Frauen). Bei der Subgruppenanalyse jener Studien mit hoher Qualität („low bias“) änderten sich die Ergebnisse für die PTB, welche durch die Intervention nicht mehr eindeutig beeinflusst wurde (OR 1.08 [95% CI 0.89, 1.31], 4 Studien, 4372 Frauen). Der Gruppenunterschied hinsichtlich der LBW blieb nicht signifikant (OR 1.18 [0.96, 1.45], 4 Studien, 4372 Frauen).

Tabelle 5.2-2: Studienergebnisse: andere Interventionen (Sekundärprävention)

author, year, ref. number	outcome measures child						outcome measures mother	
	PTB <37 weeks	PTB <32 weeks	LBW <2500g	mortality	NICU	complication(s)	mortality	complication(s)
cerclage								
Drakely 2010 [49] elective cerclage vs. no cerclage or bed rest	RR 0.88 [0.76, 1.03], 4 studies, n=2062	RR 1.29 [0.67, 2.49], 3 studies, n=770	NDA	miscarriage (<24 weeks): RR 0.86 [0.59, 1.25], 3 studies, n=1556; perinatal loss: RR 0.80 [0.48, 1.36], 4 studies, n=2059	NR	NR	NDA	infection: RR 2.57 [1.42, 4.64], 3 studies, n=1083
cerclage vs. no cerclage for short cervix by ultrasound	RR 0.34 [0.13, 0.87], 1 study, n=35	<34 weeks: RR 0.70 [0.44, 1.12], 2 studies, n=148	NDA	miscarriage (<24 weeks): RR 0.17 [0.01, 3.30], 1 study, n=35; perinatal loss: RR 0.91 [0.36, 2.27], 2 studies, n=148	NR	NR	NDA	infection: RR 0.78 [0.39, 1.56], 2 studies, n=148
Berghella 2011 [46]	RR 0.70 [0.58, 0.83], 5 studies, n=504	RR 0.60 [0.48, 0.91], 5 studies, n=504	RR 0.65 [0.42, 1.00], 5 studies, n=499	perinatal mortality: RR 0.65 [0.40, 1.07], 5 studies, n=504	RR 0.63 [0.34, 1.18], 4 studies, n=403	NR	NR	NR
cervical pessary								
Abdel-Alleem 2010 § [48]	NDA	NDA	NR	NDA	NDA	NR	NR	NDA
peridontal disease								
Polyzos 2010 [47]	OR 0.93 [0.79, 1.10], 11 studies, n=6314	<35 weeks: OR 1.22 [0.88, 1.68], 4 studies, n=3520	OR 0.85 [0.70, 1.04], 8 studies, n=4929	spontaneous abortions, stillbirth: OR 0.84 [0.58, 1.22], 11 studies, n=6367	NR	NR	NR	NR
Uppal 2010 [45]	OR 0.59 [0.40, 0.88], 10 studies, n=6142	NR	OR 0.72 [0.44, 1.17], 8 studies, n=5802	NR	NR	NR	NR	NR

NDA no data available (outcome of interest for systematic review/metaanalysis, but not reported in included studies); NR not reported (outcome not addressed in systematic review/ metaanalysis); **bold** statistically significant effect

§ no trials were found for this review

5.3 Beeinflussung von Lebensstilfaktoren

5.3.1 Ernährung

6 Reviews zu Ernährung

Durch die systematische Literaturrecherche konnten sechs Übersichtsarbeiten [50-55] identifiziert werden, welche Ergebnisse einer veränderten/zusätzlichen Nahrungsaufnahme, z.B. Zufuhr von Vitaminen oder anderen Nahrungsergänzungsmitteln, präsentieren. Insgesamt schließen diese Übersichtsarbeiten 53 einzelne Studien mit 29590 Frauen ein. Eine Übersicht über die ausgewählten Studien gibt die Tabelle 5.3-1.

Tabelle 5.3-1: Übersicht der Studiencharakteristika: Ernährung (Sekundärprävention)

author, year, ref. number	Kramer 2010 [55]	Rumbold 2005 [53]	Rumbold 2005 [54]	Polyzos 2007 [50]	Hofmeyr 2007 [51]	Horvath 2007 [52]
title	energy and protein intake in pregnancy	vitamine C supplementation in pregnancy	vitamine E supplementation in pregnancy	combined vitamine C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention	dietary supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems	effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth
time span	1938 - 2008	1997 - 2003	1997 - 2002	1999 - 2006	1987 - 2006	1989 - 2000
number of included studies	24	5	4	4	12	4
number of patients	6786	766	566	4680	15528	1264
point of intervention	any gestational age	14-34 weeks	14-32 weeks	37 - 40 weeks	<35 weeks	>12 weeks

Nahrungszusammensetzung
sehr heterogene Studienpopulation

Ernährungsberatung:
Reduktion der -PTB <37.SSW (SGA n.s.)

Nahrungszusammensetzung

Die Übersichtsarbeit von Kramer [55] beschäftigt sich mit **Energie und Eiweiß**aufnahme während der Schwangerschaft. Es sollte herausgefunden werden, welche Auswirkungen entweder die Beratung/ der Hinweis auf eine erhöhte oder verminderte Einnahme von Energie und Eiweiß oder eine tatsächliche Nahrungsergänzung/ Diät auf die frühgeburtlichkeitsrelevanten Outcomes hatten. Die in den Studien beobachteten Frauen wiesen sehr unterschiedliche Hintergründe auf, es wurden beispielsweise „normalversorgte“ Frauen aus Australien, arme Frauen aus Indien oder Frauen aus ländlichen Regionen in Indonesien eingeschlossen. Allgemein wurde die Qualität der Studien als niedrig eingestuft.

- ✳ Für die Intervention der Ernährungsberatung („nutritional advice“) während der Schwangerschaft konnte eine Verringerung des Risikos einer PTB <37. SSW gefunden werden (RR 0.46 [95% CI 0.21, 0.98], 2 Studien, 449 Frauen). Der Anteil an SGA-Kindern und die kindliche Mortalität wurden nicht signifikant beeinflusst.

- ✱ Die Intervention einer ausgeglichenen Energie- und Eiweißzufuhr („balanced protein/ energy supplementation“) wurde hauptsächlich an unterernährten Frauen durchgeführt. Es zeigte sich keine signifikante Beeinflussung der PTB <37. SSW (RR 0.83 [95% CI 0.65, 1.06], 5 Studien, 2436 Frauen), jedoch eine signifikante Verminderung der SGA-Kinder (RR 0.68 [95% CI 0.56, 0.84], 6 Studien, 3396 Frauen) und der Totgeburten (RR 0.55 [95% CI 0.31, 0.97], 4 Studien, 2206 Frauen). In der Säuglingssterblichkeit konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen ausgemacht werden.
- ✱ Die vermehrte Zufuhr von Proteinen („high protein supplementation“) erhöhte das Risiko einer PTB <37. SSW nicht signifikant (RR 1.14 [95% CI 0.83, 1.56], 1 Studie, 505 Frauen), jenes, ein SGA-Kind zu gebären, jedoch deutlich (RR 1.58 [95% CI 1.03, 2.41], 1 Studie, 505 Frauen). Das Risiko für eine Fehlgeburt verringerte sich, jenes für die neonatale Mortalität erhöhte sich, in beiden Fällen jedoch nicht signifikant. Alle Ergebnisse dieser Analyse entstammen jedoch einer einzigen Studie.
- ✱ Für die vierte Interventionsgruppe mit isokalorischer Protein-Supplementation („isocaloric balanced protein supplementation“) war das Risiko für SGA-Kinder ebenfalls signifikant erhöht (SGA: RR 1.35 [95% CI 1.12, 1.61], 1 Studie, 782 Frauen), die PTB <37. SSW (RR 1.05 [95% CI 0.69, 1.60], 1 Studie, 782 Frauen) und die neonatale Mortalität wurden nicht deutlich beeinflusst.
- ✱ Eine „energie-/proteinreduzierte Diät“ bei übergewichtigen Schwangeren („energy/protein restriction in pregnant women with high weight-for-height or weight gain“) beeinflusste die Anzahl Frühgeborener <37. SSW nicht signifikant (RR 0.50 [95% CI 0.09, 2.66], 1 Studie, 182 Frauen), zu den anderen Outcomes waren keine Daten in der Primärstudie verfügbar.

ausgeglichene Energie- und Eiweißzufuhr (bei meist unterernährten Frauen):

keine Beeinflussung von PTB <37. SSW

Verringerung von SGA & Totgeburten

vermehrte Proteinzufuhr:

keine Beeinflussung von PTB <37. SSW, Fehlgeburt, neonataler Mortalität

Risikoerhöhung für SGA isokalorische Proteinzufuhr:

keine Beeinflussung von PTB <37. SSW, neonataler Mortalität

Risikoerhöhung für SGA

Energie-/ Proteinrestriktion (bei Übergewichtigen):

keine Beeinflussung von PTB <37. SSW, sonst keine Daten verfügbar

Vitamine

Es wurden 3 systematische Reviews gefunden, die Ergebnisse zur Nahrungsergänzung mit den Vitaminen C, E sowie C+E präsentieren.

Die Gabe von **Vitamin C** alleine (1 Studie), oder in Kombination mit **Vitamin E** (4 Studien) im Vergleich zu Placebo/keiner Intervention wurde in einem Review, mit insgesamt fünf RCTs oder quasi-RCTs (766 Frauen), untersucht [53]. Alle Frauen wiesen Risikofaktoren für Präeklampsie auf (z.B. Mehrlingsschwangerschaft, vorangehende Präeklampsie) oder waren schon erkrankt und waren somit „at risk“ für eine Frühgeburt. Die Intervention erfolgte zwischen der 14. und 34. Schwangerschaftswoche. Das Risiko einer Frühgeburt vor der 37. SSW war bei Frauen, die Vitamin C eingenommen hatten, signifikant erhöht (RR 1.38 [95% CI 1.04, 1.82], 3 Studien, 583 Frauen). Das Risiko für eine Frühgeburt vor der 32. SSW wurde nicht als Outcome erhoben. Für die LBW konnte lediglich die mittlere Geburtsgewichtsdifferenz (MWD) herangezogen werden, bei welcher kein Unterschied zwischen den Gruppen bestand (MWD -139.0 [95% CI -517.68, 239.68], 1 Studie, 100 Frauen). Auch die Zuweisung zu NICU (RR 0.83 [95% CI 0.30, 2.29], 1 Studie, 40 Frauen) oder die kindliche Mortalität (Totgeburt, Säuglingssterblichkeit und neonatale Sterblichkeit) konnten in der Interventionsgruppe nicht signifikant gesenkt werden. Gruppenunterschiede zur mütterlichen Mortalität, sowie kindlichen Fehlbildungen konnten

3 Reviews zu Vitaminen

Vitamin C +/- E bei Schwangeren mit Präeklampsie(risiko):

Risikoerhöhung für PTB <37. SSW

keine Beeinflussung von -Geburtsgewicht, -NICU, -kindlicher Mortalität, -Nebenwirkungen, zu welchen Informationen verfügbar waren

keine Daten für
mütterliche Mortalität,
vielen mütterlichen
Nebenwirkungen sowie
zu kindlichen
Fehlbildungen

Vitamin E+/- C bzw.
anderen
Nahrungsergänzungsmitteln bei
Schwangeren mit
Präeklampsie(risiko):
keine Beeinflussung von
- PTB <37. SSW
-NICU,
-kindlicher Mortalität

vermehrt:
mütterliche
Nebenwirkungen

keine Daten für
mütterliche Mortalität

Vitamin C+E als
Kombination meist bei
Schwangeren mit
Präeklampsie(risiko):
keine Beeinflussung von
- PTB <37. SSW
-neonataler Mortalität
-SGA

aufgrund mangelnder Daten nicht berechnet werden (eine Studie berichtete 0 Todesfälle der Mütter). Als weitere Nebenwirkungen der Mutter sollten die Outcomes Durchfall, Bildung von Nierensteinen, Magen-Darm Beschwerden und Vitamin B12 Defizit untersucht werden, hierzu waren jedoch keine Informationen verfügbar. Stattdessen wurden die Nebenwirkungen Akne, Hautausschlag und Gleichgewichtsstörungen erhoben, bei welchen keine Gruppenunterschiede auftraten.

In den Review von Rumbold [54] wurden 4 Studien mit 566 Frauen eingeschlossen, die während ihrer Schwangerschaft (zwischen der 14. und 32. SSW) **Vitamin E** (in Kombination mit Vitamin C sowie nicht näher benannten Nahrungsergänzungsmitteln) bekommen hatten. Alle Frauen hatten ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie (als Risikofaktoren wurden u.a. Mehrlingsschwangerschaft, Diabetes Mellitus und Übergewichtigkeit genannt) oder waren bereits erkrankt. Zu den primär untersuchten Outcomes gehörten kindliche Mortalität, Frühgeburt sowie das Geburtsgewicht. Die PTB <37 Wochen wurde nicht signifikant beeinflusst (RR 1.29 [95% CI 0.78, 2.15], 2 Studien, 383 Frauen), ebenso wenig wie die Zuweisung zu NICU (RR 0.83 [95% CI 0.30, 2.29], 1 Studie, 40 Frauen). Auch für die Mortalitätsraten der Kinder und das durchschnittliche Geburtsgewicht konnten keine deutlichen Gruppenunterschiede gefunden werden (perinatale Mortalität: RR 1.29 [95% CI 0.67, 2.48], 1 Studie, 56 Frauen; Säuglingssterblichkeit: RR 5.0 [95% CI 0.64, 39.06], 1 Studie, 40 Frauen sowie Totgeburten: RR 0.77 [95% CI 0.35, 1.17], 2 Studien, 339 Frauen; Geburtsgewicht: MWD -139.0 [95% CI -517.68; 239.68], 1 Studie, 100 Frauen). Die Mortalitätsrate der Mutter konnte aufgrund mangelnder Daten nicht geschätzt werden. Als Nebenwirkungen der Vitamin E-Gabe wurden von den Frauen Akne, Gleichgewichtsstörungen und Hautausschlag berichtet, welche sich nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschieden.

Ein weiterer Review fasst die Ergebnisse für die Kombination der **Vitamine C + E** zusammen [50]. In vier RCTs mit insgesamt 4680 Frauen wurde die Kombination der Vitamine versus Placebo verglichen. Die Frauen waren in der 37. bis 40. schwanger und standen in drei der vier Studien unter dem Risiko, eine Präeklampsie zu entwickeln. Es wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede für PTB <37. SSW (RR 1.07 [95% CI 0.96, 1.20], k.A. zu Anzahl der Studien und Frauen), neonatale Sterblichkeit und SGA (RR 0.94 [95% CI 0.74, 1.19], k.A. zu Anzahl der Studien und Frauen) gefunden. Weitere Outcomes wurden nicht berücksichtigt.

Andere Nahrungsergänzungsmittel

In einem Review [51] auf Basis von 12 RCTs mit 15528 Frauen wurde die Verabreichung von mindestens 1g **Kalzium** an Frauen bis zur 35. Schwangerschaftswoche und deren Auswirkung auf frühgeburtsrelevante Outcomes gegen Placebo verglichen. Ein Drittel der Frauen wies generell eine adäquate, alle anderen eine zu geringe Kalziumaufnahme auf. Zusätzlich wurden die Frauen in „low risk“ oder „high risk“ (z.B. Teenager, Frauen mit vorheriger Präeklampsie und/oder Bluthochdruck) eingeteilt. Die meisten von ihnen waren zu Studienbeginn in der Gruppe der „low risk“ Frauen. Das Ergebnis für das zusammengesetzte Outcome „maternal death or serious morbidity“ zeigte eine signifikante Reduktion des Risikos für die Kalzium-Gruppe (RR 0.80 [95% CI 0.65, 0.97], 4 Studien, 9732 Frauen). Wurde das Outcome Mortalität einzeln, jedoch nur in einer Studie, betrachtet, verschwand dieser eindeutige Effekt (mütterliche Mortalität: RR 0.17 [95% CI 0.02, 1.39], 1 Studie, 8312 Frauen). Die Ergebnisse für PTB <37. SSW (RR 0.81 [95% CI 0.64, 1.03], 10 Studien, 14751 Frauen), Geburtsgewicht unter 2500g (RR 0.84 [95% CI 0.68, 1.03], 8 Studien, 14359 Frauen), kindliche Mortalität sowie Zuweisung zu NICU zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. Komplikationen der Kinder wurden in diesem Review nicht berücksichtigt.

Der Review von Horvath [52] berichtet über die Zugabe von **mehrfach ungesättigten Fettsäuren** bei Frauen mit Risikoschwangerschaft. Es wurden vier RCTs bzw. quasi RCTs mit 1264 Frauen eingeschlossen. Die Intervention wurde gegen Placebo oder keine Behandlung verglichen. Die Definition einer Risikoschwangerschaft erfolgte aufgrund einer vorhergegangenen Frühgeburt, bereits aufgetretener Komplikationen, Schwangerschaftshypertonie oder intrauteriner Wachstumsretardierung. Während kein eindeutiges Ergebnis für das Risiko einer PTB <37 Wochen festgestellt werden konnte (RR 0.82 [95% CI 0.60, 1.12], 3 Studien, 523 Frauen), konnte eine signifikante Reduktion des Risikos einer PTB <34 Wochen festgestellt werden (RR 0.39 [95% CI 0.18, 0.84], 2 Studien, 291 Frauen). Weitere eindeutige Risikoreduktionen konnten weder für das Geburtsgewicht unter 2500g (RR 1.03 [95% CI 0.71, 1.51], 2 Studien, 494 Frauen), noch für die kindliche Mortalität festgestellt werden. Weitere Outcomes wurden nicht berücksichtigt bzw. konnten für mögliche Komplikationen der Mutter anhand der Primärstudien keine Angaben gemacht werden.

5.3.2 Änderung des Bewegungsverhaltens

Durch die systematische Literaturrecherche konnten fünf Übersichtsarbeiten [56-60] identifiziert werden, die Änderungen des Bewegungsverhaltens untersuchten. Insgesamt schlossen diese Reviews 16 einzelne Studien mit 2579 Frauen ein. Eine Übersicht über die ausgewählten Studien gibt Tabelle 5.3-2.

Kalzium bei Frauen mit unterschiedlichem Präeklampsierisiko:

keine Beeinflussung von
- PTB <37. SSW
-LBW <2500g
-kindliche Mortalität
-NICU

Reduktion von kombiniertem Outcome
-„mütterliche Mortalität+ schwere Erkrankung“

mehrfach ungesättigte Fettsäuren bei Frauen mit Risikoschwangerschaft:

keine Beeinflussung von
- PTB <37. SSW
-LBW <2500g
-kindlicher Mortalität

Reduktion von
- PTB <34. SSW
keine Daten für mütterliche Komplikationen

6 Reviews zu Änderung des Bewegungsverhaltens

Tabelle 5.3-2: Übersicht der Studiencharakteristika: Bewegungsverhalten (Sekundärprävention)

author, year, ref. number	Meher 2006 [59]	Meher 2006 [60]	Meher 2005 [58]	Sosa 2004 [57]	Crowther 2010 [56]
title	exercise or other physical activity for preventing pre-eclampsia and its complications	rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal bloodpressure	bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy	bed rest for singleton pregnancies for preventing preterm birth	hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy
time span	1997 - 2000	1983 - 1993	1982 - 1998	1994	1984 - 2005
number of included studies	2	2	4	1	7
number of patients	45	106	449	1266	713 women/ 1452 babies
point of intervention	18 - 34 weeks	28-32 weeks	26-38 weeks	NR	any gestational age

Vermehrte Bewegung

vermehrte Bewegung bei Frauen mit unterschiedlichem Präeklampsierisiko:
keine Beeinflussung von - PTB <37. SSW -SGA jedoch sehr kleine Studienpopulation
unzureichende Daten für andere Outcomes

Zur vermehrten Bewegung während der Schwangerschaft wurde eine Übersichtsarbeit gefunden. Der Review [59] schloss ausschließlich RCTs ein, welche die Auswirkungen von Übungen und vermehrter Aktivität von Frauen mit Risiko für Präeklampsie erfasst hatten. Die Frauen waren entweder schwanger und hatten normalen oder hohen Blutdruck oder planten demnächst eine Schwangerschaft. Die Frauen in jeder dieser Gruppen wurden in „high risk“, „moderate risk“, „low risk“ oder „undefined risk“ eingestuft. Als Interventionen erfolgten Übungen, körperliche Aktivität und/oder die Anleitung für sportliche Übungen im Vergleich zu keiner oder normaler körperlichen Aktivität. Der Review inkludierte zwei Studien mit geringen Studienpopulationen (insgesamt 45 Teilnehmerinnen), die Ergebnisse weisen daher weite Konfidenzintervalle auf. Die berechneten Ergebnisse für PTB <37. Woche (RR 1.0 [95% CI 0.07, 13.37], 2 Studien, 45 Frauen) und SGA-Kinder (RR 3.0 [95% CI 0.14, 64.26], 1 Studie, 16 Frauen) zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Für die Berechnung weiterer Outcomes waren die Informationen aus den zwei Primärstudien nicht ausreichend.

Verminderte Bewegung

4 Reviews zu verminderter Bewegung/ Bettruhe
Ruhe (+/- Nahrungsergänzung) zur Verminderung des Präeklampsierisikos:
keine frühgeburtlichkeits-relevanten Daten in Primärstudien

Zu verminderter Bewegung oder Bettruhe während der Schwangerschaft bei erhöhtem Risiko einer Frühgeburt wurden 4 systematische Reviews eingeschlossen. Untersucht wurden insgesamt 4 RCTs, die 2534 Frauen umfassen.

In einem Review wurde die Auswirkung von Ruhe zur Präeklampsieprophylaxe anhand zweier Studien mit 106 Schwangeren (Einlingsschwangerschaften) untersucht [60]. Die eingeschlossenen Frauen hatten einen normalen Blutdruck, aber aufgrund eines positiven Roll-over-Tests ein erhöhtes Präeklampsierisiko. Die Intervention bestand entweder aus täglich 4 Stunden, oder aus zweimal täglich, jeweils 15minütiger Ruhe in Seitenlage plus oraler Verabreichung von Sojaprotein, Kalzium und Linolsäure. In keiner der Primärstudien wurde die Anzahl von Frühgeburten oder von Kindern mit geringem Geburtsgewicht (noch anderer relevanter Outcomes) angegeben.

Der Review von Meher [58] verglich Betruhe im Krankenhaus bei Frauen mit erhöhtem Blutdruck (soweit angegeben definiert als Blutdruck systolisch ≥ 140 mmHg oder Blutdruck diastolisch ≥ 90 mmHg) mit normaler Aktivität zu Hause. Es wurden vier Studien mit 449 Frauen eingeschlossen. Die Intervention erfolgte zwischen der 26. und 38. Schwangerschaftswoche. Für PTB <37 . SSW konnte eine signifikante Reduktion des Risikos in der Interventionsgruppe angegeben werden, das Ergebnis basiert jedoch nur auf einer Studie (RR 0.53 [95% CI 0.29, 0.99], 1 Studie, 218 Frauen). Weder die Anzahl Frühgeborener <34 . SSW (RR 0.49 [95% CI 0.09, 2.62], 1 Studie, 218 Frauen), noch die Zuweisung zu NICU (RR 0.82 [95% CI 0.37, 1.81], 1 Studie, 218 Frauen), das Risiko für SGA-Kinder (RR 0.98 [95% CI 0.51, 1.91], 1 Studie, 218 Frauen) sowie die kindliche Mortalität (Totgeburt, Säuglingssterblichkeit, perinatale Sterblichkeit) wurden signifikant beeinflusst.

Betruhe für Frauen mit Einlingsschwangerschaften und einem Risiko für eine Frühgeburt (aufgrund vorhergegangener Frühgeburt, frühzeitigen Wehen, positiven Ergebnissen beim Screening oder mittels Risikoscore) wurde bei Sosa [57] als Intervention mit keiner Intervention (Placebo) verglichen. Aus einer eingeschlossenen Studie mit 1266 Frauen konnten nur Daten zur Frühgeburt <37 . SSW präsentiert werden. Diese war in beiden Gruppen etwa gleich häufig (RR 0.92 [95% CI 0.62, 1.37], 1 Studie, 1266 Frauen). Eine weitere Übersichtsarbeit, die Betruhe bei Mehrlings-Schwangeren [56] untersuchte, konnte ebenfalls keine eindeutige Risikoreduktion für PTB vor der 37. und/oder 34. SSW aufzeigen (<37 . SSW: RR 0.99 [95% CI 0.86, 1.13], 7 Studien, 713 Frauen und < 34 . SSW: RR 1.31 [95% CI 0.91, 1.89], 5 Studien, 424 Frauen). Das Geburtsgewicht unter 2500g zeigte eine grenzwertige Reduktion (RR 0.92 [95% CI 0.85, 1.00], 7 Studien, 1452 Frauen). Die kindliche Mortalität sowie die Zuweisung zu NICU waren durch die Intervention nicht signifikant beeinflusst, zu möglichen Komplikationen wurden keine Daten erhoben.

5.3.3 Rauchen

Eine Übersichtsarbeit berichtet über Interventionen zur Raucherinnenentwöhnung während der Schwangerschaft, dieser schließt 25000 Frauen aus 72 Studien ein (Tabelle 5.3-3).

Tabelle 5.3-3: Übersicht der Studiencharakteristika: Rauchen (Sekundärprävention)

author, year, ref. number	Lumley 2009 [61]
title	interventions for promoting smoking cessation during pregnancy
time span	1975 - 2008
number of included studies	72
number of patients	> 25000
point of intervention	1-2 Trimenon

Betruhe im Krankenhaus für Frauen mit erhöhtem Blutdruck:

Reduktion der -PTB <37 . SSW

keine Beeinflussung von -PTB <34 . SSW -NICU -SGA -kindlicher Mortalität

Betruhe bei Frauen mit erhöhtem Frühgeburtenrisiko:

bei Einlingsschwangerschaften: keine Beeinflussung der PTB <37 . SSW

bei Mehrlings-schwangerschaften: keine Beeinflussung der PTB <37 . oder <34 . SSW, kindlichen Mortalität, NICU; grenzwertige Verringerung der -LBW <2500 g

1 Review zu Raucherinnenentwöhnung

Raucherinnen-Entwöhnungsprogramme

**Raucherinnen-
entwöhnung:
sehr heterogene,
unterschiedlich
intensive Entwöhnungs-
programme**

Der systematische Review [61] berücksichtigt verschiedene Formen der Raucherinnen-Entwöhnung, wie Beratung (durch Gespräche, Informationsbroschüren, telefonisch), Rücksprachen über den Gesundheitszustand des Fetus, Bereitstellung von Medikamenten (z.B. Nikotinersatz), soziale Unterstützung oder andere Interventionen, wie Hypnose. Die meisten der eingeschlossenen 72 Studien wurden in Ländern mit hohem Einkommen durchgeführt, dazu gehören die USA, Großbritannien, die Niederlande, Australien, Neuseeland und Kanada. Zwei Studien wurden in Ländern mit mittlerem Einkommen, nämlich Südamerika und Polen, durchgeführt. Die Frauen waren im Allgemeinen gesund und wiesen unterschiedliche soziodemografische Hintergründe auf.

**Reduktion der
-PTB <36. oder 37. SSW
-LBW <2500g**

Die Intervention erfolgte während des ersten und zweiten Trimenons. Die Schwangeren in den Kontrollgruppen erhielten im Rahmen der Routineversorgung Informationen über die Gefahren des Rauchens in der Schwangerschaft mit dem Hinweis, das Rauchen zu beenden. Die Intensität dieser Beratung der Kontrollgruppenschwangeren war gering. Die Entwöhnungsmaßnahmen für Frauen der Interventionsgruppe reichten dagegen von „mittlerer“ bis „intensiver“ Betreuung (z.B. Erarbeitung einer persönlichen Entwöhnungsstrategie). In vielen Studien wurden multimodale Interventionen eingesetzt. Insgesamt überwogen Interventionen zur kognitiven Verhaltensänderung. Allgemein zeigte die Intervention eine signifikante Reduktion der Frauen, die in der Schwangerschaft rauchten. Es zeigte sich eine signifikante Senkung der Frühgeborenen vor der 36. oder der 37. SSW (RR 0.86 [95% CI 0.74, 0.98], 14 Studien, 11930 Frauen), sowie des Anteils der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500g (RR 0.83 [95% CI 0.73, 0.95], 16 Studien, 9916 Frauen). Keine Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe zeigten sich bezüglich des Geburtsgewichts unter 1500g (RR 1.16 [95% CI 0.69, 1.96], 4 Studien, 5496 Frauen), für die Zuweisung zu NICU (RR 0.85 [95% CI 0.61, 1.18], 4 Studien, 1394 Frauen), sowie für die kindliche Mortalität (RR 1.13 [95% CI 0.72, 1.77], 3 Studien, 4335 Frauen), Totgeburt (RR 1.10 [95% CI 0.69, 1.76], 6 Studien, 4706 Frauen), neonatale Mortalität (RR 1.17 [95% CI 0.34, 4.01], 3 Studien, 4143 Frauen). Mütterliche Komplikationen/ die mütterliche Mortalität wurden nicht erhoben.

**keine Unterschiede
hinsichtlich
-NICU
-kindlicher Mortalität**

Tabelle 5.3-4: Studienergebnisse: Beeinflussung von Lebensstilfaktoren (Sekundärprävention)

author, year, ref. number	outcome measures child						outcome measures mother	
	PTB <37 weeks	PTB <32 weeks	LBW <2500g	mortality	NICU	complication(s)	mortality	complication(s)
diet								
Kramer 2010 [55] nutritional advice during pregnancy	RR 0.46 [0.21, 0.98], 2 studies, n=449	NR	SGA: RR 0.97 [0.45, 2.11], 1 study, n=404	stillbirth: RR 0.37 [0.07, 1.90], 1 study, n=431; neonatal death: RR 1.28 [0.35, 4.72], 1 study, n=448	NR	NR	NDA	NR
balanced protein/energy supplementation in pregnancy	RR 0.83 [0.65, 1.06], 5 studies, n=2436	NR	SGA: RR 0.68 [0.56, 0.84], 6 studies, n=3396	stillbirth: RR 0.55 [0.31, 0.97], 4 studies, n=2206 ; neonatal death: RR 0.62 [0.37, 1.05], 4 studies, n=2206	NR	NR	NDA	NR
high protein supplementation in pregnancy	RR 1.14 [0.83, 1.56], 1 study, n=505	NR	SGA: RR 1.58 [1.03, 2.41], 1 study, n=505	stillbirth: RR 0.18 [0.31, 2.15], 1 study, n=529; neonatal death: RR 2.78 [0.75, 10.36], 1 study, n=529	NR	NR	NDA	NR
isocaloric balanced protein supplementation in pregnancy	RR 1.05 [0.69, 1.60], 1 study, n=782	NR	SGA: RR 1.35 [1.12, 1.61], 1 study, n=782	stillbirth: insuff. data; neonatal death: RR 0.5 [0.05, 5.49], 1 study, n=782	NR	NR	NDA	NR
energy/protein restriction in pregnant women with high weight-for-height or weight gain	RR 0.50 [0.09, 2.66], 1 study, n=182	NR	NDA	NDA	NR	NR	NDA	NR
vitamins and antioxidants								
Rumbold 2005 [53]	RR 1.38 [1.04, 1.82], 3 studies, n=583	NR	birthweight (mean difference): -139.0 [-517.68, 239.68], 1 study, n=100	stillbirth: RR 0.87 [0.41, 1.87], 3 studies, n=539; neonatal death: RR 1.73 [0.25, 2.12], 2 studies, n=221; perinatal death: RR 1.16 [0.61, 2.18], 2 studies, n=238	RR 0.83 [0.30, 2.29], 1 study, n=40	congenital malformation: insuff. data	RR: insuff. data	adverse events related to vitamin C: insuff. data; side effects: Acne: RR 3.21 [0.14, 75.68], 1 study, n=56; transient weakness: RR 5.36 [0.27, 106.78], 1 study, n=56; skin rash: RR 3.21 [0.14, 75.68], 1 study, n=56
Rumbold 2005 [54]	RR 1.29 [0.78, 2.15], 2 studies, n=383	NR	birthweight (mean difference): -139.0 [-517.68, 239.68], 1 study, n=100	stillbirth: RR 0.77 [0.35, 1.17], 2 studies, n=339; neonatal death: RR 5.0 [0.64, 39.06], 1 study, n=40; perinatal death: RR 1.29 [0.67, 2.48], 1 study, n=56	RR 0.83 [0.30, 2.29], 1 study, n=40	NR	RR: insuff. data	adverse events: insuff. data; side effects: Acne: RR 3.21 [0.14, 75.68], 1 study, n=56; transient weakness: RR 5.36 [0.27, 106.78], 1 study, n=56; skin rash: RR 3.21 [0.14, 75.68], 1 study, n=56
Polyzos 2007 [50]	RR 1.07 [0.96, 1.20], no further information	NR	SGA: RR 0.94 [0.74, 1.19], no further information	neonatal loss: RR 1.10 [0.78, 1.57], no further information	NR	NR	NR	NR

	outcome measures child						outcome measures mother	
author, year, ref. number	PTB <37 weeks	PTB <32 weeks	LBW <2500g	mortality	NICU	complication(s)	mortality	complication(s)
dietary supplements								
Hofmeyr 2007 [51]	RR 0.81 [0.64, 1.03], 10 studies, n=14751	NR	RR 0.84 [0.68, 1.03], 8 studies, n=14359	stillbirth or death before discharge: RR 0.89 [0.73, 1.09], 10 studies, n=15141	RR 1.05 [0.94, 1.18], 4 studies, n=13406	NR	RR 0.17 [0.02, 1.39], 1 study, n=8312	composite outcome maternal death or serious morbidity: RR 0.80 [0.65, 0.97], 4 studies, n=9732
Horvath 2007 [52]	RR 0.82 [0.60, 1.12], 3 studies, n=523	<34 weeks: RR 0.39 [0.18, 0.84], 2 studies, n=291	RR 1.03 [0.71, 1.51], 2 studies, n=494	fetal and/or neonatal death: RR 0.60 [0.15, 2.42], 2 studies, n=295	NR	NR	NR	NDA
physical activity								
Meher 2006 [59]	RR 1.0 [0.07, 13.37], 2 studies, n=45	NR	SGA: RR 3.0 [0.14, 64.26], 1 study, n=16	baby death: insuff. data	NDA	adverse events: NDA	NDA	adverse events: NDA
Meher 2006 [60]	NDA	NR	SGA: NDA	NDA	NDA	NR	NDA	NDA
Meher 2005 [58]	RR 0.53 [0.29, 0.99], 1 study, n=218	<34 weeks: RR 0.49 [0.09, 2.62], 1 study, n=218	SGA: RR 0.98 [0.51, 1.91], 1 study, n=218	baby death: RR 1.96 [0.18, 21.34], 1 study, n=218	RR 0.82 [0.37, 1.81], 1 study, n=218	NR	NDA	NDA
Sosa 2004 [57]	RR 0.92 [0.62, 1.37], 1 study, n=1266	NDA	NDA	NDA	NDA	NR	NDA	thromboembolic events: NDA
Crowther 2010 [56]	RR 0.99 [0.86, 1.13], 7 studies, n=713	<34 weeks: RR 1.31 [0.91, 1.89], 5 studies, n=424	RR 0.92 [0.85, 1.00], 7 studies, n=1452	perinatal death: RR 1.06 [0.42, 2.64], 7 studies, n=1448; stillbirth: RR 1.15 [0.32, 4.15], 7 studies, n=1452; early neonatal death: RR 1.41 [0.56, 3.56], 7 studies, n=1452	RR 0.91 [0.79, 1.04], 4 studies, n=853	NR	NR	NR
smoking cessation								
Lumley 2009 [61]	<37 or <36 weeks: RR 0.86 [0.74, 0.98], 14 studies, n=11930	NDA	RR 0.83 [0.73, 0.95], 16 studies, n=9916; <1500g: RR 1.16 [0.69, 1.96], 4 studies, n=5496	perinatal death: RR 1.13 [0.72, 1.77], 3 studies, n=4335; stillbirth: RR 1.10 [0.69, 1.76], 6 studies, n=4706; neonatal death: RR 1.17 [0.34, 4.01], 3 studies, n=4143	RR 0.85 [0.61, 1.18], 4 studies, n=1394	NR	NR	NR

NDA no data available (outcome of interest for systematic review/metaanalysis, but not reported in included studies); NR not reported (outcome not addressed in systematic review/ metaanalysis); **bold** statistically significant effect

5.4 Sozialmedizinische Interventionen

Zu sozialmedizinischen bzw. anderen Interventionen konnten vier Übersichtsarbeiten [62-65], die insgesamt 30384 Frauen einschließen, gefunden werden. Eine Übersicht über die Studien gibt Tabelle 5.4-1.

4 Reviews zu anderen Interventionen

Tabelle 5.4-1: Übersicht der Studiencharakteristika: Sozialmedizinische und andere Interventionen (Sekundärprävention)

author, year, ref. number	Hodnett 2010 [64]	Dennis 2008 [63]	Dogett 2009 [65]	Honest 2009 [62]
title	support during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies	telephone support for women during pregnancy and the early postpartum period	home visits during pregnancy and after birth for women with an alcoholic or drug problem	screening to prevent spontaneous preterm birth
time span	1986 - 2001	1986 - 2003	1994 - 2003	1981 - 2001
number of included studies	17	14	6	10
number of patients	12264	8037	709	9274
point of intervention	any gestational age	8 - 32 weeks	no data available	<37 weeks

5.4.1 Unterstützung von Schwangeren mit erhöhtem Risiko für PTB

Der systematische Review von Hodnett [64] untersuchte, ob zusätzliche soziale Unterstützung, entweder durch SozialarbeiterInnen, Hebammen, Krankenschwestern oder durch andere speziell geschulte Personen, das Risiko für eine Frühgeburt vor der 37. SSW oder für ein Geburtsgewicht unter 2500g bei Schwangeren mit erhöhtem Frühgeburtenrisiko reduziert. Es wurden 17 RCTs analysiert. Zusätzliche soziale Unterstützung wurde in Form von emotionaler Unterstützung (Beratung, einfühlsamen Gesprächen) und/oder konkreter Unterstützung (Begleitung zu Kontrollterminen, Haushaltshilfe) erbracht. Die zusätzliche Unterstützung zeigte keine signifikanten Auswirkungen auf die PTB <37. Woche (RR 0.92 [95% CI 0.83, 1.01], 11 Studien, 10429 Frauen), das Geburtsgewicht (LBW <2500g: RR 0.92 [95% CI 0.83, 1.03], 11 Studien, 8681 Frauen) oder die kindliche Mortalität (Totgeburt, Säuglingssterblichkeit: RR 0.96 [95% CI 0.74, 1.26], 11 Studien, 7522 Frauen). Andere Outcomes wurden nicht untersucht.

zusätzliche „sozialmedizinische Unterstützung“ für Schwangere mit erhöhtem PTB Risiko:

keine Unterschiede hinsichtlich
-PTB <37. SSW
-LBW <2500g
-kindlicher Mortalität

5.4.2 Telefonische Unterstützung

**telefonische
Unterstützung für
Schwangere mit
erhöhtem PTB Risiko:
Reduktion für
-LBW <2500g
keine Unterschiede
hinsichtlich
-PTB <37. SSW**

Ein systematischer Review zur telefonischen Unterstützung von Schwangeren durch „health professionals“ oder geschulte Laien [63] konnte 14 RCTs einschließen. Der Kontakt erfolgte ausschließlich von Seiten der Betreuenden und nicht durch die Schwangeren. Es wurden auch Studien eingeschlossen, in denen die Geburt bereits erfolgt war. Die Frauen wurden aufgrund unterschiedlicher Gründe als „at risk“ eingestuft, dazu gehört unter anderem der Raucherinnenstatus, Mehrlingsschwangerschaften oder eine vorangegangene Frühgeburt/ ein Baby mit geringem Geburtsgewicht. Die Intervention der zusätzlichen telefonischen Unterstützung wurde mit der Routineversorgung verglichen. Im Vergleich der beiden Gruppen konnte in der Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion von Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 2500g festgestellt werden (RR 0.78 [95% CI 0.63, 0.97], 3 Studien, 2027 Frauen). Die Frühgeburtlichkeit konnte nicht signifikant beeinflusst werden (PTB <37. SSW: RR 0.87 [95% CI 0.75, 1.01], 5 Studien, 4120 Frauen).

5.4.3 Aufsuchende Dienste für Schwangere mit Alkohol- oder Drogenproblemen

**aufsuchende Hilfen für
Schwangere/ Mütter mit
Alkohol-/
Drogenproblemen:
keine Daten zu
frühgeburtlichkeits-
relevanten Outcomes
aus Primärstudien**

Ein Review [65] untersuchte die Effekte zusätzlicher Hausbesuche für Schwangere oder Mütter mit Drogen- und/ oder Alkoholproblemen (Konsum von legalen/illegalen Drogen und/oder Frauen die selbst einen problematischen Alkoholkonsum beschrieben, einen risikohaften Konsum von über 80g Alkohol pro Tag hatten oder „binge drinking“ betrieben). Die aufsuchende Hilfe erfolgte dabei durch Ärzte/Ärztinnen, Krankenschwestern/Pfleger, BeraterInnen, SozialarbeiterInnen oder geschulten Laien und wurde maximal bis zu 3 Jahre durchgeführt. Die Intervention wurde in fünf der sechs identifizierten und eingeschlossenen RCTs, jedoch ausschließlich nach der Geburt durchgeführt. Daher konnten aus den eingeschlossenen Primärstudien keine Informationen zu frühgeburtlichkeitsrelevanten Outcomes gewonnen werden (PTB, LBW etc.).

5.4.4 Hausbesuche

**Hausbesuche für
Schwangere:
keine Unterschiede
hinsichtlich
-PTB <37. SSW
-NICU**

In einer Übersichtsarbeit von Honest [62] zu Hausbesuchen wurden 10 Studien, die insgesamt 9274 Frauen einschlossen, analysiert. Die Qualität der Studien wurde allgemein als schlecht bewertet. Frauen, die während ihrer Schwangerschaft in einem Hausbesuch-Programm waren, zeigten im Vergleich zu Frauen ohne (zusätzlicher) Betreuung keine Reduktion der Frühgeburtlichkeit vor der 37. SSW (RR 0.97 [95% CI 0.85, 1.11], 9 Studien, 7658 Frauen) oder eine verminderte Zuweisung der Neugeborenen zu NICU (RR 1.20 [95% CI 0.52, 2.80], 1 Studie, 125 Frauen). Andere Outcomes wurden nicht erhoben.

Tabelle 5.4-2: Studienergebnisse: Sozialmedizinische und andere Interventionen (Sekundärprävention)

author, year, ref. number	outcome measures child						outcome measures mother	
	PTB <37 weeks	PTB <32 weeks	LBW <2500g	mortality	NICU	complication(s)	mortality	complication(s)
social support								
Hodnett 2010 [64]	RR 0.92 [0.83, 1.01], 11 studies, n=10429	NR	RR 0.92 [0.83, 1.03], 11 studies, n=8681	stillbirth, neonatal death: RR 0.96 [0.74, 1.26], 11 studies, n=7522	NR	NR	NR	NR
telephone support								
Dennis 2008 [63]	RR 0.87 [0.75, 1.01], 5 studies, n=4120	NR	RR 0.78 [0.63, 0.97], 3 studies, n=2027	NR	NR	NR	NR	NR
home visits for women with alcohol or drug problem								
Dogett 2009 [65]	NDA	NDA	NDA	NDA	NR	NR	NR	NR
Home visits								
Honest 2009 [62]	RR 0.97 [0.85, 1.11], 9 studies, n=7658	<34 weeks: NDA	NR	NR	RR 1.20 [0.52, 2.80], 1 study, n=125	NR	NR	NR

NDA no data available (outcome of interest for systematic review/metaanalysis, but not reported in included studies); NR not reported (outcome not addressed in systematic review/ metaanalysis); **bold** statistically significant effect

5.5 Zusammenfassung und Diskussion: Sekundärprävention

**keine eindeutig
negative Effekte**

**etliche Interventionen-
sowohl Medikamente,
mechanische Verfahren,
als auch Ernährungs-
zusätze- weisen jedoch
negative Trends auf:**

**entweder keine
Beeinflussung der
Frühgeburtlichkeit, aber
mehr Komplikationen**

oder

mehr PTB <37. SSW

**viele Interventionen
ohne nachweisbaren
Effekt auf PTB, z.B.:**
 -AB-Therapie bei
 asymptomatischer
 Bakteriurie oder
 Ureaplasmeninfektion
 -prophylaktische AB bei
 Frauen „at risk“
 -Therapie der bakt.
 Vaginose (z.T.
 widersprüchliche
 Studienergebnisse)
 -Probiotika
 - Heparin bei
 plazerarer Dysfunktion
 - Thrombozyten-
 aggregationshemmer,
 orale Betamimetika
 oder Progsteron zur
 Präeklamsieprophylaxe

Unter den sekundärpräventiven Maßnahmen, jenen, welche erst nach Identifizierung eines gewissen Risikoprofils gesetzt wurden, zeigte keine Maßnahme eindeutig negative Auswirkungen.

Einige lassen jedoch einen ungünstigen Trend erkennen. Zu diesen zählen sowohl medikamentöse Therapien, „mechanische“ Verfahren als auch Ernährungszusätze: Die Analyse der Antibiotikatherapie einer vaginalen Trichomonadeninfektion zeigte widersprüchliche Studienergebnisse, wobei eine Erhöhung des Frühgeburtenrisikos durch Metronidazol nicht auszuschließen ist. Sowohl Antihypertensiva zur Hypertoniebehandlung als auch Diuretika und Nitroglycerin zur Präeklamsieprophylaxe beeinflussten zwar die Frühgeburtlichkeit nicht, verursachten jedoch deutlich mehr kindliche und/ oder mütterliche Nebenwirkungen. Ebenso führte die prophylaktische Cerclage zu einem höheren Infektionsrisiko der Schwangeren, ohne die Frühgeburtlichkeit zu beeinflussen. Vermehrte bzw. isokalorische Proteinzufuhr erhöhten bei gleichbleibender Anzahl Frühgeborener das Risiko SGA-Kinder zu gebären. Die Gabe von Vitamin E (+/- Vitamin C bzw. anderen Nahrungsergänzungsmitteln) bei Frauen mit Präeklamsie(risiko) beeinflusste die Anzahl Frühgeborener nicht, wies jedoch mehr mütterliche Nebenwirkungen auf. Die Gabe von Vitamin C (+/- Vitamin E) bei Schwangeren mit Präeklamsie(risiko) erhöhte bei fehlenden Daten zu mütterlichen/ kindlichen Nebenwirkungen das Risiko einer Frühgeburt vor der 37. Schwangerschaftswoche, ohne das Geburtsgewicht signifikant zu beeinflussen.

Eine Vielzahl an Interventionen wies weder negative noch positive Effekte auf. Zu diesen Maßnahmen zählen die Antibiotikatherapie einer asymptomatischen Bakteriurie, welche die PTB <37. SSW nicht beeinflusste, und die LBW <2500g nur im Vergleich mit keiner Behandlung, nicht im Placebovergleich, verringerte. Auch die generelle prophylaktische Antibiotikagabe bei Frauen „at risk“ und die Therapie einer bakteriellen Vaginose beeinflusste das Frühgeburtenrisiko nicht (im Widerspruch dazu wurde bei prophylaktischer Antibiotikagabe in der Subpopulation der Frauen „at risk“ und vorliegender bakterieller Vaginose eine Verringerung der PTB beobachtet). Die Antibiotikatherapie einer vaginalen Ureaplasmeninfektion zeigte keine Gruppenunterschiede bezüglich der Frühgeburtlichkeit nach Geburtsgewicht (LBW <2500g), Daten zum Gestationsalter wurden nicht präsentiert. Die orale oder vaginale Probiotika-Verabreichung und die Heparin-Gabe bei erhöhtem Risiko für eine plazerare Dysfunktion wiesen wie die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern zur Präeklamsieprophylaxe (bei Frauen „at risk“) keine Gruppenunterschiede bezüglich der PTB auf (in der Subpopulation der Frauen mit vorliegender Schwangerschaftshypertonie wurde jedoch der Anteil an Kindern mit einem Geburtsgewicht <2500g reduziert). Orale Betamimetika oder Progesteron (zur Präeklamsieprophylaxe) beeinflussten die Frühgeburtlichkeit bei Zwillings-/ Mehrlingschwangerschaften nicht.

Auch Indomethacin hatte bei verkürzter Zervix keinen Einfluss auf die Verringerung der PTB vor der 35. oder der 32. SSW (eine Reduktion konnte nur für Geburten vor der 24. SSW beobachtet werden). Die medikamentöse Behandlung der Hypothyreose reduzierte die Anzahl Frühgeborener <37. SSW nur im Vergleich zu keiner Therapie, nicht bei Placebovergleich, es zeigten sich auch keine Gruppenunterschiede im Geburtsgewicht. Studien zur professionellen Zahnreinigung lieferten widersprüchliche Ergebnisse: Die PTB <37. SSW wurde nur in einer Übersichtsarbeit positiv beeinflusst, in einem zweitem Review, bzw. bei ausschließlicher Berücksichtigung von Studien hoher Qualität konnten keine Gruppenunterschiede nachgewiesen werden. Die Energie-/ Proteinrestriktion bei übergewichtigen Schwangeren beeinflusste die PTB <37. SSW nicht, ebensowenig wie Kombinationspräparate von Vitamin C+E bei Schwangeren mit Präeklampsie(risiko). Im Gegensatz und Widerspruch zu den o.g. Analysen mit Schwerpunkt auf Vitamin C bzw. E wurde auch das Risiko, SGA-Kinder zu gebären, nicht beeinflusst. Die Kalzium-Gabe bei Frauen mit unterschiedlichem Präeklampsierisiko änderte das Frühgeburtenrisiko nicht, positive Effekte wurden nur für den kombinierten Endpunkt „mütterliche Mortalität und schwere Erkrankung“ beobachtet. Auch vermehrte Bewegung bei Frauen mit unterschiedlichem Präeklampsierisiko beeinflusste die PTB nicht. Die verordnete Bettruhe bei Frauen mit erhöhtem Frühgeburtenrisiko hatte bei Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften keinen Effekt auf die Frühgeburtlichkeit, bei letzteren zeigte sich ausschließlich eine grenzwertige Verringerung der LBW <2500g. Auch die zusätzliche „sozialmedizinische Unterstützung“ für Schwangere mit erhöhtem Frühgeburtenrisiko oder Hausbesuche für Schwangere konnten in den analysierten Studien keinen Unterschied hinsichtlich der Frühgeburtlichkeit nachweisen.

Für einige Interventionen, konnten in den analysierten Übersichtsarbeiten aufgrund fehlender randomisiert, kontrollierter Studien oder mangelnder frühgeburtlichkeitsrelevanter Daten aus Primärstudien keine Aussagen zur Beeinflussung des Frühgeburtenrisikos getroffen werden. Zu diesen Interventionen zählen therapeutische Interventionen bei Cholestase, die medikamentöse Behandlung bei Hyperthyreose, das Zervikalpessar, Ruhe mit oder ohne Nahrungsergänzung zur Verminderung des Präeklampsierisikos, sowie aufsuchende Hilfen für Schwangere/ Mütter mit Alkohol-/ Drogenproblemen. Im Rahmen der Literatursuche wurde ein weiterer Cochrane Review zu sozialen Unterstützungsmaßnahmen für benachteiligte Gruppen („Home-based social support for socially disadvantaged mothers“) identifiziert [66], welcher jedoch 2005 in Folge des Updates zurückgezogen und in zwei neuen Reviews bearbeitet wurde („Home-based support for disadvantaged adult mothers“ [67] und „Home-based support for disadvantaged teenage mothers“ [68]). Diese Reviews wurden jedoch jeweils aufgrund möglicher Fehler ebenfalls zurückgezogen und sind derzeit in Überarbeitung und damit noch nicht verfügbar.

weitere Interventionen ohne nachweisbaren Effekt auf PTB:

**-Indomethacin bei verkürzter Zervix
-Therapie einer Hypothyreose
-professionelle Zahnreinigung (widersprüchliche Studienergebnisse)
-Energie-/ Proteinrestriktion bei Übergewichtigen
-Kombination von Vitamin C+E zur Präeklampsieprophylaxe
- Kalziumgabe oder vermehrte Bewegung bei unterschiedlichem Präeklampsierisiko
-Betruhe bei erhöhtem PTB-Risiko
-zusätzliche sozialmedizinische Unterstützung**

für einige Interventionen können aufgrund fehlender Informationen aus den Primärstudien keine Aussagen zur Beeinflussung der PTB getroffen werden, z.B.:

**-Interventionen bei Choestase
-Therapie der Hyperthyreose
-Zervikalpessar
-soziale Unterstützung für benachteiligte Gruppen**

positive Trends – fast ausschließlich für eng definierte Subpopulationen schwangerer Frauen bzw. nur ein PTB-relevantes Outcome (nach Gestationsalter oder Geburtsgewicht), z.B.:

- Thrombozytenaggregationshemmer zur Präeklampsieprophylaxe bei Frauen ohne Hypertonie
- Progesteron bei PTB-Risiko und verkürzter Zervix
- Cerclage bei verkürzter Zervix und vorausgegangener PTB
- Ernährungsberatung
- Energie-/Eiweißzufuhr bei Unterernährten
- mehrfach ungesättigte Fettsäuren
- Bettruhe bei erhöhtem Blutdruck
- telefonische Unterstützung

deutlichere positive Effekte nur bei Progesteron nach vorausgegangener PTB und Raucherinnenentwöhnung

Einige Interventionen konnten zumindest für Subpopulationen schwangerer Frauen oder für einzelne Frühgeburtsmaße positive Trends hinsichtlich der Verringerung des Frühgeburtenrisikos aufweisen. Die Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern zur Präeklampsieprophylaxe führte bei Frauen mit vorliegender Schwangerschaftshypertonie zu einer Reduktion der Frühgeborenen vor der 37. SSW und unter 2500g Geburtsgewicht. Hatten die Schwangeren ein erhöhtes Präeklampsierisiko (ohne bestehender Hypertonie) wurde nur die Gestationsdauer, nicht das Geburtsgewicht positiv beeinflusst. Angaben zu potentiellen Komplikationen fehlen jedoch. Die Progesterongabe zeigte bei Schwangeren mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko und vorliegender verkürzter Zervix eine Reduktion der PTB <34. SSW, jedoch keine Unterschiede für LBW <2500g. Eine Cerclage führte bei verkürzter Zervix und vorangegangener Frühgeburt zu einer Verminderung von Frühgeborenen vor der 37. und der 32. SSW, der Anteil an Kindern mit einem Geburtsgewicht <2500g wurde jedoch nicht beeinflusst und Informationen zu Komplikationen fehlten. Eine Ernährungsberatung Schwangerer reduzierte die Frühgeburtslichkeit vor der 37. SSW, hatte jedoch ebenfalls keinen Einfluss auf das Geburtsgewicht (hier SGA). Eine ausgeglichene Energie- und Eiweißzufuhr bei meist unterernährten Frauen beeinflusste zwar die PTB <37. SSW nicht, verringerte jedoch SGA-Kinder und Totgeburten. Die Verabreichung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren an Risiko-Schwangere hatte keinen Einfluss auf die Frühgeborenenrate vor der 37. SSW oder den Anteil von Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 2500g, reduzierte jedoch Frühgeburten vor der 34. SSW. Die Bettruhe im Krankenhaus für Frauen mit erhöhtem Blutdruck verringerte die PTB <37. SSW, hatte aber keinen Einfluss auf die PTB <34. SSW oder das Geburtsgewicht (SGA). Schließlich führte die telefonische Unterstützung für Schwangere mit erhöhtem Frühgeburtenrisiko zu einer Reduktion Frühgeborener nach Geburtsgewicht (LBW <2500g), nicht hinsichtlich des Gestationsalters (PTB <37. SSW).

Nur zwei sekundärpräventive Maßnahmen zeigten relativ deutliche positive Effekte auf das Frühgeburtenrisiko: Die Gabe von Progesteron führte bei Frauen mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko nach vorausgegangener Frühgeburt zu einer Reduktion der PTB sowohl nach Gestationsalter (PTB <37. und <34. SSW) als auch Geburtsgewicht (LBW <2500g). Ähnliches gilt für die Raucherinnenentwöhnung (Reduktion der PTB <36. bzw. 37. SSW und LBW <2500g), obwohl die analysierten Programme eine große Heterogenität aufwiesen.

6 Limitationen

Die Qualität der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten selbst war, v.a. aufgrund der zahlreiche Cochrane Reviews, gut. Dennoch wurden in die Reviews nicht ausschließlich qualitativ hochwertige Studien eingeschlossen, wodurch ein gewisses Bias-Risiko bestehen bleibt. Besonders die mangelhafte Randomisierung oder Verblindung (wo möglich), aber auch die z.T. geringen Stichprobenumfänge der Studien könnten einen Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben.

Obwohl gemäß der Einschlusskriterien darauf geachtet wurde, dass die den Übersichtsarbeiten zugrunde liegenden Studien in industrialisierten Ländern durchgeführt wurden, fanden sich in einigen Reviews vereinzelt Studien aus Schwellenländern, welche hinsichtlich der eingeschlossenen Schwangerenpopulation schlecht mit österreichischen Schwangeren vergleichbar sind. Die Ergebnisse dieser RCTs wurden für unsere Übersichtsarbeit nicht aus den Gesamtergebnissen der Reviews exkludiert.

Die Definitionen von Frauen „at risk“ für eine Frühgeburt oder andere Schwangerschaftskomplikationen unterschied sich bereits beträchtlich in den RCTs, auf deren Basis die Übersichtsarbeiten durchgeführt wurden, sodass die Kategorisierung innerhalb der Reviews zwangsläufig zu inhomogenen Subgruppen führt.

Obwohl in unserer Übersichtsarbeit nur die Zuweisung zu neonatalen Intensivstationen (NICU) als sekundärer Outcomeparameter berücksichtigt werden sollte, wurden auch ähnliche Outcomes wie die Zuweisung zu „special care“ oder „neonatal care“ berücksichtigt. Es verbleibt unklar, ob diese Einrichtungen mit NICUs vergleichbar sind.

Die kindliche Mortalität wurde in den Reviews sehr unterschiedlich definiert. Sie reicht von Totgeburten über den intrauterinen Fruchttod, zur neonatalen oder perinatalen Mortalität.

Wenn keine Daten zur LBW <2500g vorhanden waren, wurden Angaben zu mittleren Geburtsgewicht-Unterschieden extrahiert.

Therapiebedingte Nebenwirkungen auf Mutter oder Kind waren nicht immer eindeutig der jeweiligen Intervention zuzuordnen. Direkte Kurzzeitfolgen (Schwangerschaft, Geburt und perinatal) wurden nicht nur in Studien öfter berichtet, sondern auch in unserer Übersichtsarbeit bevorzugt extrahiert, obwohl Langzeitfolgen, wie z.B. die neurologische Entwicklung des Kindes, wichtige Outcomeparameter darstellen würden. Die in die Extraktionstabellen übertragenen Komplikationen müssen daher als Auswahl potentieller negativer Therapieeffekte betrachtet werden.

Bei den zuletzt genannten Endpunkten wurden diese Abweichungen von den definierten primären bzw. sekundären Outcomeparametern bzw. deren Spezifizierung, wie auch die unterschiedlichen PTB Grenzwerte nach Gestationsdauer, in den Extraktionstabellen ausgewiesen.

Qualität der eingeschlossenen Reviews gut, jene der zugrunde liegenden RCTs teilweise mangelhaft

vereinzelt auch RCTs aus Schwellenländern in Reviews berücksichtigt

unterschiedliche Definitionen für „at risk“ in RCTs, daher auch inhomogene Subgruppen in Reviews

NICU möglicherweise nicht gleichbedeutend mit special or neonatal care

unterschiedliche Definitionen von kindlicher Mortalität

wenn LBW <2500g nicht angegeben wurde auch mittlere Geburtsgewichtsunterschiede angegeben

Nebenwirkungen nicht immer eindeutig der Intervention zuzuordnen

nur systematische Übersichtsarbeiten ab 2000 inkludiert, daher

-neuere RCTs,
-Themen ohne systematische Reviews (nur RCTs) und
-ältere Übersichtsarbeiten nicht berücksichtigt

Aufgrund der Breite des Themenfeldes wurde der Einschluss der Literatur auf seit Jänner 2000 publizierte systematische Reviews und Metaanalysen eingeschränkt. Aus Zeitgründen konnten nicht für alle einzelnen Maßnahmen eigene Übersichtsarbeiten erstellt werden.

Es ist daher nicht auszuschließen,

- ✧ dass neuere RCTs, welche in den analysierten systematischen Reviews noch nicht berücksichtigt wurden, die Ergebnisse der Übersichtsarbeiten zukünftig beeinflussen könnten
- ✧ dass Themenbereiche, zu welchen derzeit nur RCTs, jedoch noch keine Reviews vorliegen
- ✧ sowie Themenbereiche, für welche ältere Übersichtsarbeiten (vor 2000) eindeutig negative oder positive Effekte nachgewiesen haben und daher nicht mehr upgedatet wurden, in unserer Übersichtsarbeit *nicht* aufscheinen.

keine Aussagen zu „comparative effectiveness“ da nur Vergleiche mit „Routineversorgung“, keiner Therapie oder Placebo inkludiert

Weiters wurden im Zuge der Literaturrecherche einige Übersichtsarbeiten identifiziert, welche unterschiedliche Behandlungsmethoden miteinander verglichen und daher die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Zu diesen zählen beispielsweise der Review zur Antibiotikatherapie bei symptomatischer Harnwegsinfektion [69], in welchem kein Unterschied hinsichtlich des Frühgeburtenrisikos festgestellt wurde, oder die Reviews zur Behandlung einer Gonorrhö [70] oder Syphilis [71] in der Schwangerschaft, welche sich im Bezug auf die Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung als sinnvoll erwiesen, deren Auswirkung auf die Frühgeburlichkeit jedoch nur unzureichend belegt ist. Da ausschließlich Reviews eingeschlossen wurden, die eine Intervention mit keiner Therapie, der „Routineversorgung“ oder gegen Placebo verglichen, können keine Aussagen zu unterschiedlichen Effekten auf die Frühgeburlichkeit durch unterschiedliche Behandlungsmethoden getroffen werden (comparative effectiveness).

manche Interventionen nicht primär zur Verringerung des Frühgeburtenrisikos eingesetzt- daher nicht ausreichend auf dieses Outcome untersucht

Einige der analysierten primär- und sekundärpräventiven Maßnahmen sowie Screeningmaßnahmen, wurden nicht primär zur Verringerung der Frühgeburlichkeit angewandt, sondern zur Verminderung eines Schwangerschaftsrisikos, welches mit einer erhöhten Frühgeburlichkeit assoziiert sein kann, eingesetzt. Daher ist es möglich, dass in den zugrundeliegenden klinischen Studien der Outcome „Frühgeburt“ nach Gestationsalter oder Geburtsgewicht nicht berücksichtigt wurde, oder die Studien nicht zum Nachweis von Gruppenunterschieden bezüglich dieses Outcomes gewertet waren. Dementsprechend konnten auch nachfolgende Übersichtsarbeiten keine oder nur unzureichende Daten zu Frühgeburten ausweisen.

andere Einflüsse wie z.B. Reproduktionstechnologien oder komplexe Interventionsprogramme nicht berücksichtigt

Andere Einflüsse auf das Frühgeburtenrisiko, wie das mütterliche Alter oder Mehrlingsschwangerschaften (z.B. auch als Folge künstlicher Reproduktionstechnologien), sowie „Strategien“ bzw. komplexe, aus unterschiedlichen Einzelinterventionen zusammengesetzte, Programme zur Verringerung der Frühgeburlichkeit wurden in unserer Übersichtsarbeit nicht berücksichtigt. Daher sind aus dieser Arbeit keine Aussagen zur Sinnhaftigkeit der Kombination einzelner Präventions-Elemente möglich.

Da die Prävention von Frühgeburten nicht nur für Österreich ein wichtiges Thema ist, wächst die Zahl an publizierten Studien rapide. Damit kann nicht ausgeschlossen werden, dass selbst in der relativ kurzen Zeit (8 Monate) seit der systematischen Literatursuche bereits neue, relevante Übersichtsarbeiten oder RCTs publiziert wurden. Ein Update des Berichts oder einzelner Teilbereiche könnte daher neue zusätzliche, die Evidenz verstärkende, Informationen liefern.

**Prävention der PTB
wichtiges
Themengebiet,
dementsprechend
rapides Wachstum an
publizierten Arbeiten**

7 Fazit

Ziel dieser Übersichtsarbeit war es, mittels einer systematischen Literatursuche Maßnahmen zu identifizieren, die zur Verringerung der Frühgeburtlichkeit beitragen können. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten wurden hinsichtlich relevanter Outcomeparameter für Kind und Mutter präsentiert. Die Interventionen wurden aufgrund des unterschiedlichen Präventionsansatzes in primär- und sekundärpräventive Maßnahmen sowie Screeningmaßnahmen unterteilt.

Insgesamt wurden 56 Übersichtsarbeiten eingeschlossen, um einen Überblick über das breite Themenfeld zu geben. Für die Primärprävention konnten 12 Übersichtsarbeiten identifiziert werden, 5 zu Screeningmaßnahmen sowie 39 zur Sekundärprävention, die damit den umfangreichsten Teil dieser Arbeit darstellt.

In die vorliegende Übersichtsarbeit wurden nur systematische Reviews guter Qualität eingeschlossen, die inhaltliche und methodische Qualität der zugrunde liegenden Primärstudien (RCTs) war jedoch unterschiedlich. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse mangelhafter Studien das Gesamtergebnis der Reviews verzerrten. Außerdem gingen in die Reviews durch unterschiedliche Definitionen von Populationen, Interventionen und Outcomeparameter und das Zusammenziehen heterogener Datengrundlagen detailliertere Informationen verloren, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das eigene Setting erschwert. Die folgenden Aussagen zur Wirksamkeit der Interventionen sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.

Gegenteilige (negative) Effekte auf die Frühgeburtlichkeit wurden nur für die mittlerweile obsolete Östrogenverabreichung in der Schwangerschaft aufgezeigt.

Trends hinsichtlich der Zunahme von Frühgeburten wurden

- ✱ bei der Antioxidantiengabe (insbesondere bei der Vitamin C Verabreichung: mehr PTB<37.SSW, PTB<34.SSW unverändert) sowie
- ✱ der Antibiotikatherapie einer vaginalen Trichomonadeninfektion mit Metronidazol beobachtet.
- ✱ Mehr Nebenwirkungen zeigten sich bei gleichbleibender Anzahl Frühgeborener bei
- ✱ Antihypertensiva zur Hypertoniebehandlung
- ✱ Diuretika und Nitroglycerin zur Präeklampsieprophylaxe
- ✱ prophylaktischer Cerclage und
- ✱ Vitamin E (+/- Vitamin C .bzw anderen Nahrungsergänzungsmitteln) bei Frauen mit Präeklampsie(risiko).

Die vermehrte bzw. isokalorische Proteinzufuhr führte bei ebenfalls gleichbleibender Anzahl Frühgeborener zu mehr SGA-Kindern.

Ziel: Wirksamkeit und Sicherheit von (Einzel-) Maßnahmen in Primär- und Sekundärprävention inkl. Screening darzustellen

56 Übersichtsarbeiten inkludiert

cave bei Interpretation der Ergebnisse:

methodologische Qualität der zugrunde liegenden RCTs und Definition von Populationen, Interventionen und Outcomeparametern heterogen

negative Auswirkungen auf PTB: (obsoleter) Östrogenverabreichung

manche Interventionen zeigen negative Trends hinsichtlich der Erhöhung des Frühgeburtenrisikos oder anderer Outcomes (z.B. Nebenwirkungen)

zahlreiche Interventionen ohne nachgewiesenem Einfluss auf PTB

Keine Gruppenunterschiede in der Frühgeburtlichkeit zeigten

- ✧ die prophylaktische Antibiotikatherapie
- ✧ jegliche Vitaminverabreichung (bei etwas häufiger auferetenden Bauchschmerzen)
- ✧ die Kombination von Vitamin C+E (bei etwas häufiger auferetenden Bauchschmerzen)
- ✧ die Gabe von Vitamin A oder Betakarotin
- ✧ die Kombination von Multivitaminen mit Folsäure
- ✧ verringerter Salzkonsum
- ✧ die Eisenverabreichung (mit oder ohne Folsäure)
- ✧ die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren (PTB <37. SSW und LBW <2500g; nur PTB <34. SSW verringert, aber mehr mütterliche Nebenwirkungen)
- ✧ die Änderung des Bewegungsverhaltens
- ✧ die wiederholte digitale Beurteilung der Zervix
- ✧ die Antibiotikatherapie einer asymptomatischen Bakteriurie
- ✧ die generelle prophylaktische Antibiotikagabe bei Frauen „at risk“
- ✧ die Therapie einer bakteriellen Vaginose (wobei hier bei der Analyse von Subpopulationen widersprüchliche Effekte gefunden wurden)
- ✧ die Antibiotikatherapie einer vaginalen Ureaplasmeninfektion
- ✧ die orale oder vaginale Probiotika-Verabreichung
- ✧ die Heparin-Gabe bei erhöhtem Risiko für eine plazentare Dysfunktion
- ✧ die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern zur Präeklampsieprophylaxe bei Frauen „at risk“ (Ausnahme: positiver Effekt auf LBW <2500g in Subpopulation von Frauen mit vorliegender Schwangerschaftshypertonie)
- ✧ orale Betamimetika oder Progesteron (zur Präeklampsieprophylaxe bei Zwillings-/ Mehrlingsschwangerschaften)
- ✧ Indomethacin bei verkürzter Zervix
- ✧ die medikamentöse Behandlung der Hypothyreose
- ✧ die professionellen Zahnreinigung (jedoch z.T. widersprüchliche Ergebnisse)
- ✧ die Energie-/ Proteinrestriktion bei übergewichtigen Schwangeren
- ✧ Kombinationspräparate von Vitamin C+E bei Schwangeren mit Präeklampsie(risiko)
- ✧ die Kalziumgabe bei Frauen mit unterschiedlichem Präeklampsierisiko
- ✧ vermehrte Bewegung bei Frauen mit unterschiedlichem Präeklampsierisiko
- ✧ Bettruhe bei Frauen mit erhöhtem Frühgeburtenrisiko bei Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften
- ✧ zusätzliche „sozialmedizinische Unterstützung“ für Schwangere mit erhöhtem Frühgeburtenrisiko
- ✧ sowie „Hausbesuche für Schwangere“ (eine detailliertere Literaturanalyse zu aufsuchenden Hilfen wird jedoch der folgende Projektteil VI bieten).

Mangels Daten aus Primärstudien lassen sich für folgende Interventionen keine Aussagen hinsichtlich der Beeinflussung des Frühgeburtenrisikos treffen:

- ✱ Multivitaminen oder Folsäure (ohne Kombination mit anderen Nahrungsergänzungsmitteln), Knoblauch-Einnahme oder Vitamin B6-Gabe in der Schwangerschaft
- ✱ Screening auf Gestationsdiabetes
- ✱ Ultraschalluntersuchungen der Zervix bei asymptomatischen Frauen ohne zusätzlich erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt (Einlingschwangere)
- ✱ therapeutische Interventionen bei Cholestase
- ✱ medikamentöse Behandlung bei Hyperthyreose
- ✱ das Zervikalpessar
- ✱ Ruhe mit oder ohne Nahrungsergänzung zur Verminderung des Präeklampsierisikos
- ✱ sowie aufsuchende Hilfen für Schwangere/ Mütter mit Alkohol-/ Drogenproblemen.

keinerlei Aussagen zu einigen wenigen Interventionen mangels Daten aus Primärstudien möglich

Trends hinsichtlich der Verminderung der Frühgeburtslichkeit finden sich für

- ✱ die Zink- bzw. Kalzium- Verabreichung bei mangelernährten/ „unterversorgten“ Frauen
- ✱ das Screening auf vaginale Infektionen
- ✱ das Screening auf erhöhte fetale Fibronectinwerte
- ✱ die Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern zur Präeklampsieprophylaxe bei Frauen mit vorliegender Schwangerschaftshypertonie
- ✱ die Progesterongabe bei Schwangeren mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko und vorliegender verkürzter Zervix
- ✱ eine Cerclage bei verkürzter Zervix und vorangehender Frühgeburt
- ✱ Ernährungsberatung Schwangerer
- ✱ eine ausgeglichene Energie- und Eiweißzufuhr bei unterernährten Frauen (kein Einfluss auf PTB, nur SGA und Totgeburten)
- ✱ die Verabreichung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren an Risikoschwangere (nur PTB <34. SSW, nicht PTB <37. SSW)
- ✱ die Bettruhe im Krankenhaus für Frauen mit erhöhtem Blutdruck (nur PTB <37. SSW, nicht PTB <34. SSW)
- ✱ die telefonische Unterstützung für Schwangere mit erhöhtem Frühgeburtenrisiko (nur PTB nach Geburtsgewicht, nicht nach Gestationsalter).

etliche Interventionen lassen positive Trends hinsichtlich PTB-Verringerung erkennen

Nur zwei (sekundärpräventive) Maßnahmen zeigten (relativ) deutliche positive Effekte auf das Frühgeburtenrisiko:

- ✱ die Gabe von Progesteron bei Frauen mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko nach vorausgegangener Frühgeburt und
- ✱ die Raucherinnenentwöhnung.

zwei Interventionen deutlich positiv:

Progesteron nach vorausgegangener PTB und Raucherinnenentwöhnung

<p>Fazit:</p> <p>für die meisten Interventionen kein Effekt auf PTB nachgewiesen, einige Interventionen mit positivem Trend</p>	<p>Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die meisten in dieser Übersichtsarbeit analysierten Interventionen, unabhängig davon ob es sich um primär- oder sekundärpräventive Maßnahmen oder Screening-Maßnahmen handelt, in systematischen Übersichtsarbeiten auf Basis von RCTs keine eindeutig positive oder negative Auswirkung auf die Frühgeburtlichkeit nachweisbar ist. Für einige wenige Interventionen liegen keinerlei relevante Ergebnisse aus den, den Übersichtsarbeiten zugrund liegenden Primärstudien vor, für (etwas weniger als) die Hälfte der Interventionen konnten keine Gruppenunterschiede nachgewiesen werden. Dennoch konnten einige (Einzel-)Interventionen, v.a. für definierte Subpopulationen schwangerer Frauen identifiziert werden, welche einen positiven Einfluss auf das Frühgeburtenrisiko haben dürften.</p>
<p>„erfolgsversprechende“ Maßnahmen sollten detaillierter analysiert werden</p> <p>um Anwendbarkeit/ Beeinflussung der PTB auf Bevölkerungsebene zu prüfen zusätzlich zu analysieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Stärke der Assoziationen von Risiko-/ protektiven Faktoren auf PTB (Beobachtungsstudien) -Häufigkeit (Prävalenzen) der Faktoren in Bevölkerung (epidemiologische Studien) <p>bis heute unbeantwortet: Auslöser für sponatane PTB, Veränderung von Risikofaktoren im Zeitverlauf (Aktualität)</p>	<p>Trotz der oben genannten Einschränkung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse sollten die „erfolgsversprechenden“ Maßnahmen, sowie jene mit eindeutig positiven Effekten, einer detaillierteren Analyse unterzogen werden. Um deren breite Anwendbarkeit zur effektiven Beeinflussung der Frühgeburtlichkeit auf Bevölkerungsebene im Rahmen eines Eltern-Kind-Vorsorge Programms zur Verringerung der Frühgeburtlichkeit in Österreich prüfen zu können, müssen jedoch neben diesen Ergebnissen aus Interventionsstudien auch die Ergebnisse von Beobachtungsstudien analysiert werden. Diese liefern mit Risk bzw. Odds Ratios Schätzer für Assoziationen zwischen Risikofaktoren bzw. protektiven Faktoren und dem untersuchten Outcome (hier Frühgeburtlichkeit). Deren Ordnung nach der Stärke der Assoziationen liefert in Kombination mit den Ergebnissen epidemiologischer Studien zur bevölkerungsbezogenen Häufigkeit dieser Faktoren die Grundlage zur Auswahl von Interventionsfeldern und –methoden, da der zu erzielende Interventionseffekt nicht nur von der Wirksamkeit der Intervention und der Höhe der Assoziationen, sondern auch maßgeblich von den Prävalenzen der Risikofaktoren und protektiven Faktoren bestimmt wird. Dadurch könnte auch die Bedeutung primär- und sekundärpräventiver Interventionen gewichtet werden.</p> <p>Einige Bereiche werden jedoch auch bei dieser detaillierten Analyse von bekannten Risikofaktoren sowie deren Prävalenzen vorerst unbeantwortet bleiben: Denn obwohl aus zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahrzehnte etliche Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit bekannt sind, müssen die Ergebnisse aus älteren epidemiologischen Studien z.B. aufgrund veränderter Lebensstile nicht mehr der heutigen tatsächlichen Risikoassoziation entsprechen. Nur durch zielgerichtete epidemiologische Forschung könnten diese „alten Risikofaktoren“ auf deren aktuelle Validität überprüft bzw. neue Risikofaktoren identifiziert werden. Neben dem konkreten Auslöseprozess der spontanen Frühgeburt sind auch Fragen zur Wirkung multipler, kombinierter Risikofaktoren bis heute unbeantwortet.</p>
<p>potentielle strukturelle Ursachen der hohen PTB in Ö sollten ebenfalls berücksichtigt werden (z.B.: Zählweise, Bestimmung des Geburtstermins, ART und Sectio)</p>	<p>Neben epidemiologisch erfassbaren Risikofaktoren sind schließlich auch potentielle „strukturelle“ Ursachen der im europäischen Vergleich hohen Österreichischen Frühgeburtenrate in Betracht zu ziehen. Denkbare wären beispielsweise Unterschiede in der Zählweise (z.B. hinsichtlich der Definition Lebendgeborener), Einflüsse auf die exakte Angabe des Geburtstermins (im Zusammenhang mit dem Beginn des Mutterschutzes) sowie Auswirkungen assistierter Reproduktionstechniken (über die Zunahme von Mehrlingschwangerschaften) oder der hohen Sectiorate.</p>

8 Literatur

- [1] Warmuth M, Mad P, Piso B, Wild C. Eltern-Kind-Vorsorge neu. Teil I: Epidemiologie - Häufigkeiten von Risikofaktoren und Erkrankungen in Schwangerschaft und früher Kindheit. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2011.
- [2] Winkler R. Eltern-Kind-Vorsorge neu. Teil II: Internationale Policies, Konzepte und Screeningstrategien zu "Normal-" und "Risikoverläufen" während der Schwangerschaft und der frühen Kindheit bis zum Schuleintritt. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2011.
- [3] Zechmeister I, Loibl T. Eltern-Kind-Vorsorge neu. Teil III: Ist-Erhebung von Finanzierungs- und Kostenstrukturen von Eltern-Kind-Leistungen in Österreich. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2011.
- [4] Piso B, Wild C, Winkler R, Warmuth M. Eltern-Kind-Vorsorge neu. Teil IV: Synthese der Teile 1-3, Handlungsempfehlungen Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2011.
- [5] Piso B, Wild C, Winkler R, Warmuth M. Eltern-Kind-Vorsorge neu. Teil IV: Synthese der Teile 1-3, Handlungsempfehlungen Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment 2011.
- [6] Gartlehner G. Methodenmanual des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment. 2007.
- [7] Bamigboye AA, Morris J. Oestrogen supplementation, mainly diethylstilbestrol, for preventing miscarriages and other adverse pregnancy outcomes. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2003(3):CD004271.
- [8] Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P. Prophylactic antibiotic administration during second and third trimester in pregnancy for preventing infectious morbidity and mortality. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2002.
- [9] Hofmeyr GJ, Lawrie Theresa A, Atallah Álvaro N, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2011.
- [10] Makrides M, Duley L, Olsen Sjurdur F. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2006.
- [11] Rumbold A, Duley L, Crowther Caroline A, Haslam Ross R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2008.
- [12] Peña-Rosas Juan P, Viteri Fernando E. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2009.
- [13] Mahomed K, Bhutta Zulfiqar A, Middleton P. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2007.
- [14] Meher S, Duley L. Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2006.

- [15] Duley L, Henderson-Smart David J, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2005.
- [16] Thaver D, Saeed Muhammad A, Bhutta Zulfiqar A. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2006.
- [17] Rumbold A, Middleton P, Pan N, Crowther Caroline A. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2011.
- [18] Kramer MS, McDonald SW. Aerobic exercise for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(6).
- [19] Alexander S, Boulvain M, Ceysens G, Haelterman E, Zhang W-H. Repeat digital cervical assessment in pregnancy for identifying women at risk of preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2010.
- [20] Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter Jason K. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2008.
- [21] Sangkomkarnhang Ussanee S, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2008.
- [22] Tieu J, Middleton P, McPhee Andrew J, Crowther Caroline A. Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2011.
- [23] Berghella V, Baxter Jason K, Hendrix Nancy W. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(3).
- [24] Lim K, Butt K, Crane JM. Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Singleton Pregnancies. *journal of obstetrics and gynaecology canada*. 2011;257:486-99.
- [25] David M, Pachaly J, Vetter K. Die Wahrscheinlichkeit einer Spontangeburt - Möglichkeiten und Grenzen von Risikoscores Z Geburtshilfe Neonatol 2002;206(6):219-27.
- [26] Honest H, al. e. The accuracy of risk scores in predicting preterm birth. A systematic review. *Journal of obstetrics and gynaecology*. 2004;24(4):343-59.
- [27] Smaill FM, Vazquez Juan C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2007.
- [28] Simcox R, Sin WT, Seed PT, Briley A, Shennan AH, Simcox R, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007 Oct;47(5):368-77.
- [29] McDonald Helen M, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2007.
- [30] Raynes-Greenow Camille H, Roberts Christine L, Bell Jane C, Peat B, Gilbert Gwendolyn L. Antibiotics for ureaplasma in the vagina in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2004.
- [31] Gulmezoglu MA, Azhar M. Interventions for trichomoniasis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(5).

- [32] Othman M, Alfircvic Z, Neilson James P. Probiotics for preventing preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2007.
- [33] Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart David J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2007.
- [34] Churchill D, Beevers Gareth DG, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2007.
- [35] Meher S, Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2007.
- [36] Dodd J, M., McLeod A, Windrim Rory C, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2010.
- [37] Duley L, Henderson-Smart David J, Meher S, King James F. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2007.
- [38] Yamamit W, Chaitongwongwatthana S, Tolosa Jorge E, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2005.
- [39] Berghella V, Rust OA, Althuisius SM, Berghella V, Rust OA, Althuisius SM. Short cervix on ultrasound: does indomethacin prevent preterm birth? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2006 Sep;195(3):809-13.
- [40] Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther Caroline A. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2006.
- [41] Meher S, Duley L. Progesterone for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2006.
- [42] Earl R, Crowther Caroline A, Middleton P. Interventions for preventing and treating hyperthyroidism in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2010.
- [43] Reid Sally M, Middleton P, Cossich Mary C, Crowther Caroline A. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2010.
- [44] Burrows R, Clavisi O, Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2001.
- [45] Uppal A, Uppal S, Pinto A, Dutta M, Shrivatsa S, Dandolu V, et al. The effectiveness of periodontal disease treatment during pregnancy in reducing the risk of experiencing preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *Journal of the American Dental Association*. 2010 Dec;141(12):1423-34.
- [46] Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J, Berghella V, et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton

- gestations and previous preterm birth : a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2011 Mar;117(3):663-71.
- [47] Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A, Valachis A, Mauri D, Papanikolaou EG, et al. Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2010;341:c7017.
- [48] Abdel-Aleem H, Shaaban Omar M, Abdel-Aleem Mahmoud A. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2010.
- [49] Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(2).
- [50] Polyzos NP, Mauri D, Tsappi M, Tzioras S, Kamposioras K, Cortinovis I, et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2007;62(3):202-6.
- [51] Hofmeyr GJ, Duley L, Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2007;114(8):933-43.
- [52] Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Nutrition*. 2007;98(2):253-9.
- [53] Rumbold A, Crowther Caroline A. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2005.
- [54] Rumbold A, Crowther Caroline A. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2005.
- [55] Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(3).
- [56] Crowther CA, Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2010.
- [57] Sosa C, Althabe F, Belizán José M, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2004.
- [58] Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2005.
- [59] Meher S, Duley L. Exercise or other physical activity for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2006.
- [60] Meher S, Duley L. Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2006.
- [61] Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy.

- Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2009.
- [62] Honest H, Forbes CA, Duree KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2009 Sep;13(43):1-627.
- [63] Dennis CL, Kingston D. A systematic review of telephone support for women during pregnancy and the early postpartum period. *Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing*. 2008;37(3):301-14.
- [64] Hodnett E, Fredericks S, Weston J. Support during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2010.
- [65] Doggett C, Burrett SL, Osborn DA. Home visits during pregnancy and after birth for women with an alcohol or drug problem. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(1).
- [66] Hodnett ED, Roberts I. Home-based social support for socially disadvantaged mothers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(1).
- [67] Bennett C, McDonald G, Dennis JA, Coren E, Patterson J, Astin M, et al. Home-based support for disadvantaged adult mothers. 2008.
- [68] Macdonald G, Bennett C, Dennis JA, Coren E, Patterson J, Astin M, et al. Home-based support for disadvantaged teenage mothers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(1).
- [69] Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(4).
- [70] Brocklehurst P. Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2002.
- [71] Walker Godfrey JA. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2001.

9 Anhang (Suchstrategie)

Database: **Ovid MEDLINE(R)** <1948 to April Week 1 2011>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <April 18, 2011>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <April 18, 2011>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>

Search Strategy:

-
- 1 exp Obstetric Labor, Premature/pc [Prevention & Control] (3609)
 - 2 exp Premature Birth/pc [Prevention & Control] (554)
 - 3 ((premature or preterm or pre term or pre-term) adj3 birth*).mp. (12836)
 - 4 ((premature or preterm or pre term or pre-term) adj3 deliver*).mp. (9571)
 - 5 ((preterm or pre term or pre-term) adj3 (labor or labour)).mp. (5204)
 - 6 (premature adj3 (labor or labour or parturition)).mp. (12651)
 - 7 3 or 4 or 5 or 6 (28882)
 - 8 exp Preventive Medicine/ (31089)
 - 9 exp Preventive Health Services/ (363051)
 - 10 8 or 9 (390782)
 - 11 7 and 10 (757)
 - 12 1 or 2 or 11 (4161)
 - 13 limit 12 to systematic reviews (207)
 - 14 systematic review*.mp. (27602)
 - 15 12 and 14 (45)
 - 16 13 or 15 (208)

19.04.2011