

Geburtshilfliche Techniken

Nutzen von Pessar, Cerclage und Muttermundverschluss für das Überleben von extrem Frühgeborenen

Janina Braun, Walter Klockenbusch

Frühgeburtlichkeit ist die Hauptursache für die neonatale Morbidität und Mortalität [1]. In Deutschland kamen 2015 ca. 9% der Kinder vor der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) zur Welt [2]. Diese Rate ist in den letzten Jahren relativ stabil geblieben. Entsprechend der Empfehlungen der AWMF-Leitlinie „Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit“ von 2014 wird ab der 24+0 SSW die Überlebenschance behandelter Frühgeborener so hoch eingeschätzt, „dass im Regelfall eine lebenserhaltende Therapie anzustreben ist“ [3]. Von besonderem Interesse ist also die Frage, wie ein drohender Spätabort bzw. eine extreme Frühgeburt vermieden und die Schwangerschaft mindestens in eine Schwangerschaftswoche mit Lebensfähigkeit prolongiert werden kann. Bei über 75% aller perinatalen Todesfälle handelte es sich 2015 um Frühgeborene [2]. Die mit Frühgeburtlichkeit einhergehende kindliche Morbidität spiegelt sich in den enormen Kosten wieder: Ein Großteil aller für kranke Kinder aufgewendeter finanzieller Mittel wird im Rahmen der Behandlung von Frühgeborenen verwendet. Diese Arbeit soll einen aktuellen Überblick über den möglichen Nutzen von Pessar, Cerclage und Muttermundverschluss zur Prävention einer Frühgeburt liefern.

Es besteht ein klarer Zusammenhang zwischen der sonografisch gemessenen Zervixlänge im 2. Trimester und dem Risiko für eine Frühgeburt: je kürzer die Zervix, umso größer das Risiko [4]. Per se haben Frauen mit einer positiven Frühgeburtenanamnese ein deutlich höheres Wiederholungsrisiko für eine erneute Frühgeburt. Dies gilt umso mehr bei einer sonografisch gemessenen verkürzten Zervixlänge [5]. Damit stellt die zwischen der 20. und 24. SSW sonografisch gemessene Zervixlänge einen entscheidenden Risikofaktor für eine Frühgeburt dar. Nicht nur die Zervixlänge, sondern auch die Zervixkonsistenz spielt erfahrungsgemäß eine Rolle. Letztere kann sonografisch mittels Elastografie ermittelt werden. Derzeit liegen hierzu jedoch noch keine evidenzbasierten Daten vor, aber bereits erfolgte Untersuchungen sind vielversprechend und geben einen Ausblick auf zukünftige diagnostische Möglichkeiten [6].

Pessar

Das Ziel der Pessar-Einlage ist die Kompression der Zervix. Pessare sind einfach zu handhaben, können leicht ohne Anästhesie gelegt und entfernt werden und

sind kostengünstig [7]. In der sog. PECEP-Studie wurden 2012 in Spanien 385 Schwangere mit Einlingsschwangerschaft <34. SSW und mit einer Zervixlänge von 25 mm randomisiert und bezüglich des Schwangerschaftsoutcomes untersucht. Diese Arbeit stellte die erste randomisiert kontrollierte Studie im Rahmen der Untersuchung der Pessartherapie dar. In der Gruppe der Schwangeren mit Pessar kam es deutlich seltener zu einer Geburt vor der 34. SSW (6 vs. 27%, $p < 0,0001$). Unter der Pessartherapie wurden keine schweren Nebenwirkungen beschrieben. Bemerkenswert an dieser Studie ist aber die hohe Rate an Frühgeborenen in der Kontrollgruppe. Hierzu nehmen die Autoren jedoch keine Stellung. Insgesamt folgerten sie aus den Ergebnissen, dass die Pessartherapie bei Frauen, die im 2. Trimester-screening durch eine sonografisch gemessene Verkürzung der Zervix aufgefallen waren, das Frühgeburtenrisiko vermindert [8].

Die Ergebnisse der Studien von Hui et al. 2013 und Nikolaidis et al. 2016 bestätigen dies allerdings nicht. Die Gruppe um Hui et al. untersuchte Frauen mit Einlingsschwangerschaften aus einem Niedrigrisiko-Kollektiv. Diejenigen mit einer Zer-

vixlänge <25 mm zwischen der 20. und 24. SSW wurden in eine randomisiert kontrollierte Studie aufgenommen und hinsichtlich der prophylaktischen Pessartherapie verglichen. Gegenübergestellt wurde das Outcome von 53 Frauen mit Pessar und 55 Frauen ohne Pessartherapie. Hier zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich einer Entbindung vor der 34. SSW (9,4 und 5,5%, $p = 0,46$) [9]. Nikolaidis et al. untersuchten im Rahmen der bisher weitest größten randomisiert kontrollierten Multizenter-Studie Schwangere mit Pessartherapie ($n = 465$) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ($n = 467$) bei einer Zervixlänge <25 mm zwischen 20+0 und 24+6 SSW. Hinsichtlich einer Frühgeburt <34 SSW ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (12,0 vs. 10,8%, $p = 0,57$). Zudem zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der perinatalen Mortalität (3,2 vs. 2,4%, $p = 0,42$), einem schlechten neonatalen Outcome (6,7 vs. 5,7%, $p = 0,55$) noch hinsichtlich dem Bedarf einer speziellen neonatalen Versorgung (11,6 vs. 12,9%, $p = 0,59$) [10].

Zur Frage der Pessartherapie bei Zwillingen weisen 2 aktuelle Arbeiten ein positives Ergebnis auf. Di Tommaso et al. un-

tersuchten im Rahmen einer allerdings retrospektiven Studie den Effekt einer Pessartherapie in Zwillingsschwangerschaften bei Zervixlänge <25 mm zwischen 21 und 31 SSW. Insgesamt 80 Patientinnen wurden untersucht, davon erhielt die Hälfte eine Pessartherapie. Unter Pessartherapie kam es erst in einer signifikant höheren Schwangerschaftswoche zur Geburt (35 vs. 33 Wochen, $p=0,02$). Zudem konnte signifikant die Inzidenz einer Frühgeburt <36 SSW und <34 SSW reduziert werden ($p<0,05$), allerdings nicht die Inzidenz von Frühgeburten vor 32 SSW [11]. In einer prospektiven, randomisierten Multizenter-Studie, der PECEP-twin-Studie, wurden 137 Frauen mit Zwillingsschwangerschaft bei einer sonografischen Zervixlänge ≤ 25 mm randomisiert. In der Pessargruppe kam es signifikant seltener zu einer Frühgeburt <34 SSW als in der Kontrollgruppe (16,2 vs. 39,4%, $p=0,003$). Daher empfiehlt die Gruppe um Goya die Pessartherapie bei Frauen mit Zwillingsschwangerschaft und sonografisch verkürzter Zervixlänge [12].

Demgegenüber steht eine aktuelle randomisiert kontrollierte Multizenter-Studie von Nikolaidis et al. mit deutlich größeren Fallzahlen. Untersucht wurden Zwillingsschwangerschaften mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm zwischen der 20+0 und 24+6 SSW mit Pessartherapie ($n=590$) und ohne Pessartherapie ($n=590$). Weder hinsichtlich der Inzidenz einer Frühgeburt <34 SSW (13,6 vs. 12,9%; $p=0,722$) der neonatalen Mortalität (2,5 vs. 2,7%; $p=0,702$), noch dem neonatalen Outcome (10,0 vs. 9,2%; $p=0,524$) ergaben sich signifikante Unterschiede [13].

Sowohl die PECEP-Studie als auch die PECEP-twin-Studie der Gruppe um Goya beschreiben einen signifikanten Nutzen der Pessartherapie [8,12]. In beiden Studien wird explizit beschrieben, dass bei allen Patientinnen vor Pessar-Einlage ein mikrobieller Abstrich von Vagina und Zervix entnommen wurde. Bei Keimnachweis wurde zunächst konsequent therapiert und die Pessar-Einlage um eine Woche verschoben. Die positiven Daten von Goya et al. könnten somit auch durch dieses konsequente Infektionsmanagement erklärt werden.

In Zusammenschau der aktuellen Daten fehlt insgesamt die Evidenz für einen klaren Vorteil einer Pessartherapie.

Cerclage

Die Diagnose einer Zervixverkürzung wird normalerweise durch die Vaginalsonografie diagnostiziert. Besonderes Augenmerk gilt dabei den Frauen mit symptomloser Zervixverkürzung im 2. Trimester, welche mit deutlich erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt einhergeht. Owen et al untersuchten in einer randomisierten Studie 302 Patientinnen mit Zervixverkürzung. Bei 42% ohne Cerclage und 32% mit prophylaktischer Cerclage kam es vor der 35. SSW zur Geburt ($p=0,09$). In der Cerclage-Gruppe kam es signifikant seltener zu einer Geburt <24 SSW ($p=0,03$). Auch zeigte sich eine geringere Mortalität ($p=0,046$). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass insbesondere Frauen mit vorangegangener Frühgeburt <34 SSW in der Vorgeschichte und einer Zervixlänge <25 mm von einer Cerclagetherapie profitierten. Fehlgeburten als auch die perinatale Mortalität konnten in dieser Subgruppe durch eine Cerclage reduziert werden. Allerdings kam es nicht seltener zur Frühgeburt <35 SSW. Unterteilte man dieses Kollektiv aber in diejenigen Frauen mit Zervixverkürzung <15 mm und Zervixlänge von 15–24 mm, dann zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und der Cerclageanlage bezogen auf die Rate an Frühgeburten <35 SSW. Bei Frauen mit einer Zervixverkürzung <15 mm konnte durch eine Cerclageanlage die Rate von Frühgeburten <35 SSW signifikant gesenkt werden ($p=0,006$). Bei Frauen mit einer Zervix von 15–24 mm hatte die Cerclage diesbezüglich keinen Effekt [14]. Diese Arbeit zeigt, wie wichtig die richtige Indikationsstellung zur Cerclage ist: diejenigen Frauen, mit einer positiven Anamnese sowie einer asymptomatischen Zervixverkürzung <15 mm, sind diejenigen, die von einer Cerclagetherapie profitieren.

Berghella et al. bestätigten die Ergebnisse von Owen. Sie untersuchten im Rahmen einer Metaanalyse 5 randomisiert kontrollierte Studien hinsichtlich des Nutzens einer Cerclage in einer Gruppe mit Einlingsschwangerschaften mit sonografisch kurzer Zervix (<25 mm vor der 24. SSW) und Frühgeburt in der Anamnese. Hier zeigte sich ebenfalls, dass signifikant weniger Frauen, die eine Cerclage erhalten hatten, vor der 35. SSW entbunden wurden (28,4 vs. 41,3%). Auch hinsichtlich einer Geburt vor 37, 32, 28 und 24 SSW zeigte die Cerclage-Gruppe ein signifikant besseres Ergebnis. In Übereinstimmung damit wurde das Mortalitäts- und Morbi-

ditätsrisiko nach Cerclage deutlich reduziert (15,6 vs. 24,8%) [15].

Fraglich ist, ob die Cerclagetherapie bei Frauen mit positiver Vorgeschichte hinsichtlich einer Frühgeburt/Spätabort, aber ohne sonografische Zervixverkürzung, sinnvoll ist. Nach Empfehlungen des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists sollte angesichts möglicher Risiken eines operativen Vorgehens die prophylaktische Cerclage denjenigen Frauen vorbehalten bleiben, die 3 oder mehr Frühgeburten/Spätaborte in der Anamnese aufweisen [16].

Bei einer fortgeschrittenen Muttermunderöffnung kann eine Notfallcerclage durchgeführt werden. Althuisius und Daskalakis konnten in ihren Arbeiten zeigen, dass bei Fruchtblasenprolaps zwischen der 18–26 SSW eine Notfallcerclage im Vergleich zur Bettruhe die Frühgeburtenrate vor der 32. SSW reduzieren konnte, sofern keine Infektion, keine Blutung und insbesondere keine Wehentätigkeit vorlagen [17,18]. Die retrospektiven Daten sprechen für einen positiven Effekt durch Notfallcerclage-Anlage. Randomisierte Daten liegen zu dieser Frage jedoch nicht vor.

Bezogen auf eine Cerclage-Anlage bei Zwillingsschwangerschaften haben sich die bisherigen Empfehlungen auch durch aktuelle Arbeiten nicht verändert. Bisher galt, dass eine Notfallcerclage bei Zwillingsschwangerschaften das Outcome verbessern kann. Dagegen wird eine prophylaktische Cerclage bei Zwillingsschwangerschaften nicht empfohlen, denn die Ergebnisse der Studien zeigen hierzu bisher keinen klaren Vorteil. In einer Metaanalyse von 2015 wurden 3 randomisiert kontrollierte Studien hinsichtlich des Effekts einer prophylaktischen Cerclage-Anlage bei Zwillingsschwangerschaften mit Zervixverkürzung <25 mm vor der 24. SSW untersucht. Hier zeigte sich nicht nur kein Unterschied bzgl. des Auftretens einer Frühgeburt, sondern es wurde auch eine signifikant höhere Rate an Kindern mit sehr geringem Geburtsgewicht und respiratory distress syndrome in der Cerclage-Gruppe gefunden [19]. Eine Cerclage kann demnach bei Zervixverkürzung <25 mm und Zwillingsschwangerschaft nicht empfohlen werden [20].

Im Gegensatz dazu steht aber die Arbeit von Houlihan et al. In dieser retrospekti-

ven Kohortenstudie wurden 40 dichoriale diamniote Zwillingschwangerschaften hinsichtlich des Outcomes (Geburt <32. SSW) nach prophylaktischer Cerclage-Anlage bei Zervixverkürzung auf 1–24 mm zwischen 16–24 SSW im Vergleich zu 40 Fällen in einer Kontrollgruppe untersucht. Hierbei zeigten sich in der Cerclage-Gruppe signifikant weniger Frühgeburten <32 SSW (20,0 vs. 50,0%, $p=0,05$) [21]. Zu kritisieren sind aber die geringen Fallzahlen und das retrospektive Studiendesign. Weitere kontrolliert randomisierte Arbeiten müssen hier Klarheit liefern.

Zur Notfallcerclage bei Zwillingschwangerschaften liegen nur wenige Daten vor. Roman et al. konnten in einer sehr aktuellen Arbeit von einem positiven Effekt einer Notfallcerclage auch bei Zwillingschwangerschaft berichten: Eine Cerclage war – in Kombination mit Indomethacin- und Antibiotikagabe – assoziiert mit einer signifikanten Verlängerung der Schwangerschaften, einer geringeren Inzidenz an spontanen Frühgeburten und einem verbesserten perinatalen Outcome im Vergleich zur Kontrollgruppe mit konservativer Therapie [22]. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese Ergebnisse bestätigen lassen.

Muttermundverschluss

Die Idee des totalen Muttermundverschlusses ist die frühzeitige Verhinderung einer Keimassenzion. Nach vorheriger Deepithelialisierung wird durch Anlage einer Naht der Muttermund verschlossen. So soll das Infektionsrisiko vermindert werden, so dass eine Chorionamnionitis, das Auftreten eines Blasensprungs und damit ein Frühgeburten-/ Fehlgeburtenrisiko reduziert werden kann [23].

Die Effektivität, der von Saling in Deutschland entwickelten Methode des frühen totalen Muttermundverschlusses (FTMV) wurde in einer Arbeit von Schulze et al. an Mehrlingsschwangerschaften untersucht. Bei 96 Patientinnen erfolgte zur Frühgeburtenprävention ein FTMV im 1. Trimenon. Bei der Kontrollgruppe unterblieb eine FTMV-Behandlung ($n=123$). Durch einen FTMV konnte laut Autoren die Rate an extremen Frühgeburten unter 32 SSW vermindert werden (24,4 vs. 13,5%). Hinsichtlich des neonatalen Outcomes wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe beschrieben [24]. Die Daten der Arbeit wurden retrospektiv erfasst. Bisher

liegen zum klassischen totalen Muttermundverschluss keinerlei prospektiv randomisierten Studien vor.

Die Kombination einer Cerclage mit einem Muttermundverschluss wurde bislang nur von Brix et al. randomisiert untersucht. Hierbei konnten keine Unterschiede in der Frühgeburtenrate vor 28 und 34 SSW, dem Gestationsalter bei Geburt, der „Take-home-baby“ Rate noch der Versorgung durch neonatologische Intensivmedizin gezeigt werden. Demnach kann die Kombination aus Cerclage und Muttermundverschluss derzeit nicht empfohlen werden [25]. Brix et al. geben in ihrer Arbeit an, dass die angewandte Methode zugunsten eines weniger invasiven Vorgehens im Vergleich zum klassischen totalen Muttermundverschluss abgewandelt wurde. Angaben ob überhaupt eine Deepithelialisierung erfolgt ist, werden in der Arbeit nicht gemacht. Kritisieren kann man daher, dass es sich bei der in der Untersuchung von Brix et al. angewandten Methode nicht um einen klassischen totalen Verschluss handelt. Die Methode kann eher als eine besonders enge Form der Cerclage verstanden werden, da das Epithel vor dem Vernähen des Muttermundes offenbar nicht entfernt wurde [23]. Arbeiten, die einen Muttermundverschluss mit Deepithelialisierung mit einem Muttermundverschluss ohne Abtragung des Epithels gegenüberstellen, liegen nicht vor.

Zusammenfassung

Ein möglicher Beitrag von Pessar oder Muttermundverschluss zum Überleben von extrem Frühgeborenen oder Frühgeborenen ganz allein ist spekulativ. Bisherige kontrollierte und insbesondere randomisierte Studien liefern für beide Methoden keine Klarheit, ob sie bei drohender Frühgeburt zur signifikanten Prolongation der Schwangerschaft und einem deutlich verbesserten neonatalen Outcome führen.

Hingegen gibt es wenig Zweifel, dass die Cerclage eine wichtige Strategie zur Senkung der Frühgeburtslichkeit darstellt, wenn die Konstellation belastete Vorgeschichte (Geburt 16–34 SSW) plus sonografisch verkürzte Zervix (<25 mm vor der 24. SSW) in aktueller Einlingsschwangerschaft vorliegt. In diesen Fällen kommt es durch die Cerclage zu einem signifikant reduzierten Frühgeburtenrisiko verbunden mit deutlich verminderter neonataler Morbidität und Mortalität.

Interessenskonflikt

Es liegen keine Interessenskonflikte vor.



Korrespondenz

Dr. med. Janina Braun
Klinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Münster
janina.braun@ukmuenster.de

Literatur

- 1 Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84
- 2 AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015 Geburtshilfe-Perinatalmedizin.
- 3 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k-Leitlinie: Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. 30. 06. 2014. Im Internet: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-019l_S2k_Fruehgeburt_Grenze_Lebensfaehigkeit_2014-09.pdf
- 4 Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 579–587
- 5 Crane JM, Hutchens D. Use of transvaginal ultrasonography to predict preterm birth in women with a history of preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 640–645
- 6 Köbbing K, Fruscalzo A, Hammer K et al. Quantitative elastography of the uterine cervix as a predictor of preterm delivery. *J Perinatol* 2014; 34: 774–780
- 7 Gilner J, Biggio J. Management of short cervix during pregnancy: a review. *Am J Perinatol* 2016; 33: 245–252
- 8 Goya M, Pratcorona L, Merced C et al. Pesario cervical para evitar prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1800–1806
- 9 Hui SY, Chor CM, Lau TK et al. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2013; 30: 283–288
- 10 Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC et al. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med* 2016; 374: 1044–1052
- 11 Di Tommaso M, Seravalli V, Arduino S et al. Arabin cervical pessary to prevent preterm birth in twin pregnancies with short cervix. *J Obstet Gynaecol* 2016; 25: 1–4
- 12 Goya M, de la Calle M, Pratcorona L et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized con-

- trolled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 145–152
- 13 Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 3.e1–9
 - 14 Owen J, Hankins G, Iams JD et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 375.e1–8
 - 15 Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 663–671
 - 16 *Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage*. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 516–523
 - 17 Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P et al. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 907–910
 - 18 Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S et al. Management of cervical insufficiency and bulging fetal membranes. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 221–226
 - 19 Saccone G, Rust O, Althuisius S et al. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 352–358
 - 20 *Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists*. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2012; 120: 964–973
 - 21 Houlihan C, Poon LC, Ciarlo M et al. Cervical cerclage for preterm birth prevention in twin gestations with short cervix: a retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; Doi: 10. 1002/uog. 15918 [Epub ahead of print]
 - 22 Roman A, Rochelson B, Martinelli P et al. Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 to 24 weeks of gestation: retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 98.e1–11
 - 23 *Erich Saling-Institut für Perinatale Medizin* e.V. Saling E, Dräger M. Früher totaler Muttermund-Verschluss (FTMV). Im Internet: <http://www.saling-institut.de/german/04infoph/04tmv.html>
 - 24 Schulze G. Results of early total cervix occlusion (ETCO) according to Saling in multiple pregnancies--a retrospective study of the period 1995 to 2005. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2008; 212: 13–17
 - 25 Brix N, Secher NJ, McCormack CD et al. Randomised trial of cervical cerclage, with and without occlusion, for the prevention of preterm birth in women suspected for cervical insufficiency. *BJOG* 2013; 120: 613–620