

Prädiktion und Prävention der Frühgeburt

Experts for the Prediction and Prevention of Preterm Birth (X4PB)

Die Prädiktion und Prävention der extremen Frühgeburt ist nach wie vor eines der ungelösten Probleme der Geburtshilfe und stellt aufgrund der zahlreichen möglichen Therapieoptionen enorme Ansprüche an niedergelassene Frauenärzte und Geburtskliniken. Im Folgenden sind wichtige Innovationen zum Thema auf aktuellem Stand zusammengetragen und in Thesenform dargestellt. Die Angabe der Evidenzlevel und Empfehlungsgrade soll die Umsetzung in der praktischen Arbeit erleichtern. Die Gruppe erhebt keinen Anspruch auf eine vollständige Abbildung aller Aspekte des Themas Frühgeburt.

In den letzten zehn Jahren wurden wichtige Studien zur Prädiktion und den unterschiedlichen Ebenen der Prävention (Primär-, Sekundär und Tertiärprävention der Frühgeburt) publiziert. Oberstes Ziel ist dabei die Vermeidung der extremen Frühgeburt und ihrer Folgen für das Kind und die betroffenen Familien. Darüber hinaus

hat auch die Solidargemeinschaft ein großes Interesse, die damit verbundenen hohen Kosten zu reduzieren. Unter primärer Prävention versteht man die Vermeidung der Frühgeburt bei Frauen, die keine klinischen Anzeichen für dieses Krankheitsbild bieten. Maßnahmen der sekundären Prävention beziehen sich auf Frauen, die

Autoren

in alphabetischer Reihenfolge:

- Harald Abele, Tübingen
- Richard Berger, Neuwied (federführend)
- Yves Garnier, Osnabrück
- Ruben Kuon, Heidelberg
- Holger Maul, Hamburg (federführend)
- Werner Rath, Aachen
- Ekkehard Schleußner, Jena

klinische Anzeichen der Frühgeburt aufweisen wie beispielsweise eine Verkürzung der Zervix, vorzeitige Wehentätigkeit oder einen vorzeitigen Blasensprung, und die tertiäre Prävention auf Maßnahmen, die bei unaufhaltsamer oder eingetretener Frühgeburt zu einer Verbesserung des klinischen Ergebnisses bei Mutter und Kind führen. Neuere Untersuchungen zeigen, dass Risikopatientinnen präziser identifiziert werden können, dass Maßnahmen der Primärprävention im Hochrisikokollektiv erfolgreich sind und dass die Frühgeburtenrate trotz

Oxford Levels of Evidence (LOE)

LOE	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis
1a	Systematic review (with homogeneity) of randomised controlled trials	Systematic review (with homogeneity) of inception cohort studies; clinical decision rule validated in different populations
1b	Individual randomised controlled trials (with narrow confidence interval)	Individual inception cohort study with ≥80% follow-up; clinical decision rule validated in a single population
1c	All or none	All or none case-series
2a	Systematic review (with homogeneity) of cohort studies	Systematic review (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in randomised controlled trials
2b	Individual cohort study (including low quality randomised controlled trials; e. g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in a randomised controlled trial; derivation of clinical decision rule or validated on split-sample only
2c	„Outcome“ research; ecological studies	„Outcomes“ research
3a	Systematic review (with homogeneity) of case-control studies	
3b	Individual case-control study	
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles“	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles“

Tab. 1

bereits manifester Frühgeburtsbestrebungen durch vergleichsweise einfache und effektive Maßnahmen sowohl im Niedrig- wie auch im Hochrisikokollektiv gesenkt werden kann.

Ziel des Expertenpanels war es, die vorhandene Evidenz, die zum Teil bereits Eingang in internationale Leitlinien (ACOG, RCOG, SMFM) gefunden hat, auf aktuellem Stand zusammenzutragen und in übersichtlicher Form und somit praktisch nutzbar in Verbindung mit der zugrundeliegenden Literatur darzustellen. Die Autoren

Grades of Recommendation

++	This investigation or therapeutic intervention is highly beneficial for patients, can be recommended without restriction, and should be performed.
+	This investigation or therapeutic intervention is of limited benefit for patients and can be performed.
+/-	This investigation or therapeutic intervention has not shown benefit for patients and may be performed only in individual cases. According to current knowledge a general recommendation cannot be given.
-	This investigation or therapeutic intervention can be of disadvantage for patients and might not be performed.
--	This investigation or therapeutic intervention is of clear disadvantage for patients and should be avoided or omitted in any case.

Tab. 2

Medikamente

Wirkstoff	Handelsnamen	Zulassung	Dosierung
Progesteron	z. B. <i>Utrogest, Utrogestan, Crinone</i>	off label	siehe Empfehlungen
17 α -Hydroxyprogesteron Caproat	<i>Progesteron-Depot Jenapharm Injektionslösung</i>	off label	250 mg i.m., 1 \times wöchentlich
Betasymphomimetika	<i>Partusisten</i>	zugelassen	siehe Packungsbeilage
Atosiban	<i>Tractocile</i>	zugelassen	siehe Packungsbeilage
Nifedipin	z. B. <i>Adalat, Adalat retard</i>	off label	bis max. 150 mg pro Tag
Indomethacin	z. B. <i>Indometacin AL 50 Tabletten</i>	off label	50–100 mg (oral, rektal) initial, gefolgt von 25–50 mg oral alle 4–6 Std.
Glyceroltrinitrat	z. B. <i>Nitroderm TTS 10 mg Transdermale Pflaster</i>	off label	2 Pflaster pro Tag (entsprechend 2 \times 0,4 mg/h = 0,8 mg/h)

Tab. 3

Diagnostische Tests

Test	Hersteller	nachgewiesenes Glykoprotein	Charakteristika	Besonderheiten bei der Entnahme
<i>Actim Partus</i>	Alere	phIGFBP-1	<ul style="list-style-type: none"> – ab 24+0 durchführbar – manueller Schnelltest auf Basis eines Teststreifens – manuelle Dokumentation durch den Anwender 	<ul style="list-style-type: none"> – unempfindlich gegen Urin, Samenflüssigkeit und weitestgehend gegen Blutkontaminationen – Testergebnis nach 5 Minuten
<i>QuikCheck-fFN Test</i>	Hologic	fetales Fibronektin	<ul style="list-style-type: none"> – ab 22+0 durchführbar – manueller Schnelltest auf Basis eines Teststreifens – manuelle Dokumentation durch den Anwender 	<ul style="list-style-type: none"> – Proben sollten vor der digitalen Untersuchung oder Manipulation der Zervix gewonnen werden. Manipulationen der Zervix und/oder Geschlechtsverkehr innerhalb von 24 Stunden vor Probenentnahme können zu falsch-positiven Ergebnissen führen. – Topische Agenzien wie Gleitmittel, Seife, Desinfektionsmittel oder Cremes können die Probenentnahme und/oder die Antikörper-Antigen-Reaktion des Tests beeinflussen. – Testergebnisse jeweils nach 10 Minuten
<i>Rapid fFN-10Q System</i>	Hologic	fetales Fibronektin	<ul style="list-style-type: none"> – ab 22+0 durchführbar – automatisierter Test auf Basis einer Testkassette – automatisches Ablesen des Ergebnisses durch einen integrierten optischen Scanner – automatische Dokumentation durch einen integrierten Drucker 	

Tab. 4

haben praxisbezogene Thesen zum Thema aufgestellt und unter Angabe der dazugehörigen Literatur in einem gegenseitigen Reviewprozess das jeweilige Evidenzlevel und den Empfehlungsgrad (jeweilige Definitionen, in englischer Sprache, s. Tab. 1 auf S. 1060 und Tab. 2 auf S. 1062) festgelegt. Ziel des Expertenpanels war es nicht, das Thema Frühgeburt vollständig zu bearbeiten, sondern sich auf wesentliche klinisch relevante Maßnahmen zu beschränken.

Die Autoren weisen darauf hin, dass der überwiegende Teil der erwähnten empfohlenen Medikamente außerhalb einer Zulassung („off-label use“) verordnet werden muss. Die in den Empfehlungen erwähnten Medikamente (s. Tab. 3 auf S. 1062) und die diagnostischen Testverfahren (s. Tab. 4 auf S. 1062) wurden der Übersicht halber in Tabellen zusammengefasst.

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

1. Der gezielte Einsatz von biochemischen Markern wie Fibronectin oder IGFBP-1 zusätzlich zur sonografischen Zervixlängenmessung trägt dazu bei, unnötige Therapieinterventionen in einem Niedrigrisikokollektiv zu vermeiden.
2. Die Gabe von Progesteron bei Frauen mit Frühgeburt vor 37+0 SSW in der Anamnese reduziert das Risiko für eine erneute Frühgeburt signifikant. Dies gilt auch für Frauen, die keine Frühgeburt in der Anamnese haben, die aber bereits im Verlauf des zweiten Schwangerschaftsdrittels eine Verkürzung der Zervixlänge (<25 mm) entwickeln.
3. Die Indikation zu operativen Verfahren bei der Prävention der Frühgeburt im Hochrisikokollektiv wird durch neue Metaanalysen klarer. Frauen mit Einlingsschwangerschaft und Frühgeburt in der Anamnese, deren sonografische Zervixlänge vor 24 SSW weniger als 25 mm beträgt, profitieren von einer sekundären Cer-

clage. Bei Schwangeren ohne anamnestisches Risiko mit verkürzter Zervix (<25 mm) bietet dieses operative Verfahren keinen zusätzlichen Vorteil. Ob ein kompletter Verschluss des Muttermundes der Cerclage überlegen ist, ist nicht mit hinreichender Sicherheit geklärt. Kleinere Studien deuten einen Vorteil an.

4. Unverändert sollte eine Tokolyse bei drohender Frühgeburt im Regelfall auf 48 Stunden begrenzt werden, um die Induktion der Lungenreife und den Transport in ein Perinatalzentrum zu ermöglichen. Es fehlen zuverlässige Daten, die die Vorteile einer Tokolyse über mehr als 48 Stunden (Erhaltungstokolyse) in Bezug auf die Frühgeburtenrate und die neonatale Mortalität und Morbidität belegen.

5. Die wiederholte Induktion der Lungenreife verbessert nach jetzigem Kenntnisstand die neonatale Morbidität ohne erkennbare Nachteile für die Entwicklung bis zum fünften Lebensjahr. Eine einmalige Wiederholung der Lungenreifeinduktion sollte bei erneut akutem Frühgeburtsrisiko frühestens 14 Tage nach erstmaliger Applikation erwogen werden.

6. Die antenatale intravenöse Magnesiumgabe senkt die Rate an Zerebralparenen und motorischen Dysfunktionen bei frühgeborenen Kindern signifikant. Eine gesteigerte Inzidenz an schwerwiegenden maternalen oder fetalen Nebenwirkungen ist nicht evidenzbasiert zu belegen.

Statements

A Primärprävention und Prädiktion

■ Die zur Verfügung stehenden biochemischen Testverfahren (Fibronectin, phIGFBP) sind nicht zur routinemäßigen positiven Vorhersage einer Frühgeburt bei allen Schwangeren geeignet.

► EL 1a, Empfehlungsgrad –

Der Nachweis von fetalem Fibronectin oder von phosphoryliertem Insulin-like Growth-factor Binding Protein (phIGFBP) im Zervikovaginalsekret ist zwar mit einer erhöhten Rate an Frühgeburten in unterschiedlichen Kollektiven (Normalkollektiv, Risikokollektiv) assoziiert, eine sichere Vorhersage von Frühgeburten ist mit beiden Verfahren jedoch nicht möglich. Auch die Kombination mit der sonografischen Zervixlängenmessung bringt im Niedrigrisikokollektiv keine Verbesserung der Vorhersagequalität. Gleiches gilt für asymptomatische Mehrlingschwangerschaften (1–40).

■ Ein negatives Testergebnis (Fibronectintest oder phIGFBP) kann dazu beitragen, unnötige Interventionen (stationärer Aufenthalt, Lungenreife, Tokolyse) bei asymptomatischen Patientinnen mit hohem Frühgeburtsrisiko (Z. n. Frühgeburt) zu vermeiden.

► EL 1b, Empfehlungsgrad +

Bei Schwangeren mit belasteter Anamnese (Z. n. Frühgeburt, Z. n. Spätabort, Z. n. totalem Muttermundverschluss oder Cerclage) sind sowohl der Test auf fetales Fibronectin als auch der auf phosphoryliertes Insulin-like Growth-factor Binding Protein (phIGFBP) aufgrund ihrer hohen negativen prädiktiven Werte als Entscheidungshilfe für das klinische Management geeignet.

Nach Cerclage kann der Fibronectintest angewendet werden, auch wenn die Rate an falsch-positiven Testergebnissen erhöht ist. Für phIGFBP liegen hierzu keine Ergebnisse vor. Eine Senkung der Frühgeburtenrate und eine Verbesserung des kindlichen oder mütterlichen Outcomes bei Verwendung der biochemischen Testverfahren ist bisher weder untersucht noch bewiesen. Ebenso wenig kann belegt werden, ob eine Risikostratifizierung von Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen und eine Vermeidung von Interventionen tatsächlich kosteneffektiv ist (6, 23, 34, 40–47).

Frauen mit höhergradigen Mehrlingen profitieren von engmaschigen Zervixlängenmessungen und einer intensivierten Schwangerschaftsvorsorge. Dadurch ist eine frühzeitige Zuweisung an ein Zentrum möglich.

► EL 5, Empfehlungsgrad ++

Die gesetzliche Schwangerschaftsvorsorge sieht bis zu 32 SSW vierwöchige und danach zweiwöchige Kontrolluntersuchungen vor. Bei Frauen mit höhergradigen Mehrlingen ist eine intensivierte Schwangerschaftsvorsorge mit engmaschiger Zervixlängenmessung indiziert, um bei Frühgeburtsbestrebungen eine optimale medizinische Betreuung zu ermöglichen. Die Rate an Frühgeburten wird durch engmaschige Zervixlängenmessungen und/oder vaginale Kontrolluntersuchungen selbst jedoch nicht verändert (48–53).

Frauen mit Einlingsschwangerschaften nach einer Frühgeburt in der Eigenanamnese sollten zur Primärprävention einer erneuten Frühgeburt Progesteron beginnend mit 16+0 SSW bis zu 36+0 SSW erhalten.

► 17 α -Hydroxyprogesteron Caproat (17P) 250 mg (i.m., 1 \times wöchentlich)
EL 1b, Empfehlungsgrad ++

Alternativ:

- Progesteron (P4) vaginal 200 mg Kapseln (1 \times tgl.), EL 1b, Empfehlungsgrad ++
- Progesteron (P4) vaginal 90 mg Gel (1 \times tgl.), EL 1b, Empfehlungsgrad +
- Progesteron (P4) oral 100 mg (2 \times tgl.), EL 1b, Empfehlungsgrad +

Bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft und einer Frühgeburt in der Eigenanamnese reduzieren wöchentliche intramuskuläre Injektionen mit 250 mg 17P signifikant das Risiko einer Frühgeburt vor 32 und 37 SSW. Vaginales (Kapsel, 200 mg, oder Gel, 90 mg, 1 \times tgl.) und orales (100 mg, 2 \times tgl.) Progesteron (P4) führen

ebenfalls zu einer Reduktion des Risikos für eine Frühgeburt. Derzeit handelt es sich beim Einsatz von Progesteron zur Vermeidung einer Frühgeburt grundsätzlich um einen „off-label use“. 17P ist auf dem deutschen Markt nicht verfügbar, jedoch über die internationale Apotheke erhältlich (54–62).

Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft ohne Frühgeburt in der Eigenanamnese und unbekannter Zervixlänge sollten kein Progesteron erhalten.

► EL 5, Empfehlungsgrad +/-

Es besteht keine Indikation zum Einsatz von Progesteron bei Frauen mit Einlingsschwangerschaften ohne Frühgeburt in der Anamnese und unbekannter Zervixlänge. Es existiert keine Studie, die sich mit dieser Fragestellung auseinandergesetzt hat (62).

Die gegenwärtige Datenlage bietet keine Hinweise darauf, dass Progesteron eine Frühgeburt bei Frauen mit Mehrlingsschwangerschaft verhindert.

► EL 1a, Empfehlungsgrad –

Die Applikation von Progesteron reduziert bei Patientinnen mit Mehrlingsgravidität nicht die Rate an frühgeborenen Kindern. Möglicherweise sind bei einer Mehrlingsgravidität weitere Faktoren, wie beispielsweise eine Überdehnung des Myometriums, für die Entstehung einer Frühgeburt bedeutsamer (7). Auch wurde in den bisherigen Studien nicht zwischen mono- und dichorionalen Zwillingen unterschieden (63–74).

Nikotinentwöhnung und -abstinenz reduziert die Frühgeburtsrate

► EL 1a, Empfehlungsgrad ++

Rauchen in der Schwangerschaft ist ein unabhängiger Risikofaktor für ein niedriges bzw. sehr niedriges Geburtsgewicht und für eine Frühgeburt

bzw. extreme Frühgeburt. Nikotin-entwöhnung und -abstinenz in der Schwangerschaft führt zu einer Reduktion der Frühgeburtenrate (OR = 0,84; 95%-Konfidenzintervall 0,72–0,98) (75–92).

■ **Der Einsatz von Laktobazillenpräparaten hat keinen nachgewiesenen Einfluss auf die Rate an Frühgeburten bei Frauen mit Frühgeburt und/oder Fehlgeburt in der Anamnese und/oder früher Zervixinsuffizienz.**

► EL 4, Empfehlungsgrad +/-

Der Einsatz von Laktobazillenpräparaten ist geeignet, eine Besiedelung der Scheide mit pathologischen Keimen zu erschweren. Ob dies Einfluss auf die Frühgeburtenrate nimmt, wird kontrovers diskutiert (93–96).

■ **Die antibiotische Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie reduziert die Frühgeburtenrate signifikant.**

► EL 1a, Empfehlungsgrad ++

Die Metaanalyse von Guinto et al. zeigt, dass die antibiotische Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie (>100.000 Keime/ml) die Rate der Frühgeburten bei betroffenen Schwangeren um ca. 50% senkt (97–100).

■ **Die Behandlung einer symptomatischen und einer asymptomatischen bakteriellen Vaginose vor 20 SSW reduziert die Frühgeburtenrate signifikant.**

► EL 1a, Empfehlungsgrad ++

Vor 20 SSW senkt eine antibiotische Therapie das Risiko für eine Frühgeburt signifikant um ca. 30% (101–106).

■ **Die pH-Selbstmessung führt nicht zu einer Senkung der Frühgeburtenrate.**

► EL 4, Empfehlungsgrad +/-

Nach erfolgversprechenden regionalen Studien (Thüringer Frühgebur-

tenvermeidung) konnte in einem Modellvorhaben der gesetzlichen Krankenkassen zwar eine signifikante Reduktion der Frühgeburten <1.500 g (OR = 0,79; 95%-Konfidenzintervall 0,66–0,95) nachgewiesen werden (107). In einer größeren Studie, in der Daten von 149.082 Entbindungen aus fünf Bundesländern analysiert wurden, ergaben sich allerdings keine Unterschiede zwischen den Gruppen und eine Effektivität als Screening-Intervention konnte nicht belegt werden (108). Beide Untersuchungen wiesen allerdings methodische Schwächen auf (93, 107, 108).

B Sekundäre Prävention

■ **Der Wert eines Screenings zur Zervixlängenmessung zwischen 16+0 und 24+0 SSW ist bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft nicht belegt, auch wenn mit der vaginalen Progesteron-Applikation eine wirkungsvolle Intervention mit konsekutiver Prolongation der Schwangerschaft zur Verfügung steht.**

► EL 5, Empfehlungsgrad +/-

Zwei gesundheitsökonomische Analysen haben zwar gezeigt, dass ein Screening zur Evaluation der Zervixlänge vor 24+0 SSW bei allen Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft kosteneffektiv sein könnte und dass mit der vaginalen Progesteron-Applikation eine wirkungsvolle Intervention zur Verfügung steht (109, 110). Bezogen auf die USA mit jährlich ca. 4 Mio. Geburten würde die Zahl der Frühgeburten unterhalb von 37 SSW um ca. 95.000 reduziert und damit 13 Milliarden Dollar eingespart (109).

Bisher wurde der Wert eines Screenings mit anschließender Progesteron-Intervention jedoch nicht in randomisierten Studien evaluiert. Auch ist unklar, inwieweit die Ergebnisse aus Interventionsstudien Alltagsbedingungen standhalten (109, 110).

■ **Symptomatische Schwangere mit einer unauffälligen Zervixlänge und einem negativen biochemischen Test (Fibronektintest oder phIGFBP-Test) haben ein sehr geringes Risiko (<1%) für eine Frühgeburt innerhalb der nächsten 7(–14) Tage.**

► Fibronektin: EL 1a, Empfehlungsgrad ++

► phIGFBP: EL 1b, Empfehlungsgrad ++

Eine unauffällige Zervixlänge (>25 mm) und ein negativer Fibronektin- oder phIGFBP-Test schließen eine Frühgeburt innerhalb der nächsten 7 bis maximal 14 Tage mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Dies gilt insbesondere auch bei Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit. Wie die APOSTEL-I-Studie zeigte, ist der Fibronektintest vor allem bei symptomatischen Patientinnen mit einer Zervixlänge von 15 bis 30 mm für die Risikostratifizierung hilfreich. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt die Metaanalyse von DeFranco et al. (2–4, 11, 45, 111–127).

■ **Frauen mit Einlingsschwangerschaft, deren Zervixlänge vor 24+0 SSW weniger als 25 mm beträgt, sollten täglich Progesteron intravaginal bis zur 36+6 SSW erhalten.**

► Progesteron (P4) vaginal 200 mg Kapseln (1× tgl.) und Progesteron (P4) vaginal 90 mg Gel (1× tgl.)

EL 1a, Empfehlungsgrad ++

In einer von Romero und Mitarbeitern publizierten Metaanalyse, die 554 Patientinnen mit einer Einlingsschwangerschaft einschloss, deren Zervixlänge weniger als 25 mm vor 24+0 SSW betrug, reduzierte die vaginale Progesteron-Applikation die Frühgeburtenrate vor 33 SSW um mehr als 40% (74). Hierbei waren die vaginale Gabe von 200 mg Progesteron in Kapselform bzw. die Applikation von 90 mg Vaginalgel äquivalent (74, 128, 129).

■ **Bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft nach vorangegangener**

Frühgeburt bzw. Spätabort, deren sonografische Zervixlänge vor 24 SSW weniger als 25 mm beträgt, wird die Schwangerschaft durch eine Cerclage verlängert.

► EL 1a, Empfehlungsgrad ++

Frauen mit Einlingsschwangerschaft und vorangegangener Frühgeburt bzw. Spätabort, deren sonografische Zervixlänge vor 24 SSW weniger als 25 mm beträgt, profitieren von einer sekundären Cerclage*. In diesem Patientenkollektiv besteht statistisch kein Unterschied in der Schwangerschaftsdauer gegenüber einer primären Cerclage*. Somit können bei ersterem Vorgehen operative Eingriffe eingespart werden. Bei Schwangeren ohne anamnestisches Risiko mit kurzer Zervix bietet die Anlage einer Cerclage keinen zusätzlichen Vorteil (130–135).

* Appendix: Eine primäre Cerclage ist definiert als Cerclage bei Patientinnen mit belasteter Anamnese (z. B. Frühgeburt, Spätabort) ohne Anzeichen für eine Frühgeburt bei unauffälliger Zervixlänge, eine sekundäre als Cerclage bei bereits verkürzter Zervixlänge (< 25 mm). Bei der Metaanalyse der Studien wurde nicht zwischen den einzelnen Techniken der Cerclage (McDonald, Shirodkar und abdominalem Vorgehen) unterschieden.

Der totale Muttermundverschluss (TMMV) ist der Cerclage nach vorangegangener Frühgeburt überlegen und geeignet, die Frühgeburtenrate im Risikokollektiv zu senken.

► EL 4, Empfehlungsgrad +/-

Der TMMV ist nach vorangegangener Frühgeburt in kleineren Studienkollektiven einem konservativen (d. h. nicht-operativen) Management und/oder der primären Cerclage überlegen. Die vor Kurzem publizierte prospektiv randomisierte Studie von Brix et al., die den zusätzlichen Nutzen eines TMMV zur Cerclage untersuchte, konnte allerdings keinen Vorteil für dieses Verfahren nachweisen (136). Jedoch wurde die Technik des TMMV in modifizierter Form durchgeführt. Aus der Publikation

geht hervor, dass die vordere auf die hintere Muttermundlippe genäht wurde, ohne dass zuvor die Wundränder angefrischt wurden. Auch wurden in diese Studie nicht nur Hochrisikopatientinnen eingeschleust. Darüber hinaus war ein vorzeitiger Abbruch aufgrund unzureichender Rekrutierung notwendig. Aufgrund der limitierten Daten ist eine abschließende Bewertung des TMMV nicht möglich (136–139).

Die Einlage eines Cerclage-Pessars bei Patientinnen, deren sonografische Zervixlänge vor 24 SSW weniger als 25 mm beträgt, verlängert die Schwangerschaftsdauer signifikant.

► EL 1b, Empfehlungsgrad +/-

Bisher wurden zwei prospektiv randomisierte Studien publiziert, die den Einfluss eines Cerclage-Pessars auf die Schwangerschaftsdauer bei Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft untersuchten, deren sonografische Zervixlänge vor 24 SSW weniger als 25 mm betrug. Eine Studie zeigte einen signifikanten Vorteil, die andere fand keinen Unterschied zur Kontrollgruppe (140, 141). Bis zur Veröffentlichung weiterer Studien sollte diese Intervention zurückhaltend gehandhabt werden (140–148).

Bei mehr als 1 cm eröffnetem Muttermund vor 24 SSW in Einlingsschwangerschaften führt die Notfallcerclage zu einer signifikanten Prolongation der Schwangerschaft.

► EL 1a, Empfehlungsgrad +/-

Eine in diesem Jahr publizierte Metaanalyse zeigt für die Cerclage eine signifikante Schwangerschaftsverlängerung und auch ein besseres perinatales Outcome bei Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft und eröffnetem MM (> 1 cm) vor 24 SSW (131–135, 149).

Eine medikamentöse Wehenhemmung (Betasympathomimetika,

Atosiban, Nifedipin, Indomethacin, NO-Donoren) ist in der Lage, bei vorzeitigem, muttermundwirksamen Wehen die Geburt in über 80% der Fälle um zwei Tage und in ca. 70% um sieben Tage hinauszuschieben.

► EL 1a, Empfehlungsgrad ++

Ein jüngster Wirkungsvergleich verschiedener Tokolytika zwischen 28 und 33 SSW ergab hinsichtlich der Effizienz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Wehenhemmern. Die primären Ziele der Tokolyse, nämlich der In-utero-Transport in ein Perinatalzentrum und der Abschluss der medikamentösen Lungenreife mit Glukokortikoiden, beides evidenzbasierte Maßnahmen zur Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität, können bei der Mehrzahl der Schwangeren erreicht werden. Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass Betasympathomimetika unter allen Tokolytika die höchste Rate maternaler und fetaler Nebenwirkungen aufweisen (EL 1a), die kombinierte Anwendung von Tokolytika (vor allem von Fenoterol mit Magnesiumsulfat) sollte im Hinblick auf das signifikant erhöhte Risiko schwerer mütterlicher Nebenwirkungen unterbleiben (EL 1a) (150, 151).

Die Dauer- oder Erhaltungstokolyse (mehrheitlich definiert als Tokolyse > 48 Stunden) ist nach derzeitigem Kenntnisstand keine evidenzbasierte Maßnahme zur Senkung der Frühgeburtenrate sowie der perinatalen Morbidität und Mortalität.

► EL 1a, Empfehlungsgrad –

Nach initialer Tokolyse über 48 Stunden persistieren vorzeitige Wehen in ca. 20% der Fälle.

Die Erhaltungstokolyse verhindert nicht das erneute Auftreten von Wehen, vermindert nicht die Frühgeburtenrate und führt nicht zu einer Verbesserung der perinatalen Ergebnisse. Die Fortsetzung der Tokolyse über

48 Stunden hinaus ist unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung (u. a. Gestationsalter berücksichtigen) eine Einzelfallentscheidung, die im Konsens mit der Schwangeren getroffen werden sollte. Sie kann z. B. bei symptomatischer Placenta praevia, Fruchtblasenprolaps oder frühem Gestationsalter von Nutzen sein (EL 4). Bisher gibt es kein Tokolytikum, das in der Langzeitanwendung im Vergleich zu Placebo die Rate an Frühgeburten und die neonatale Morbidität signifikant senken konnte (152–155).

Frauen mit vorzeitigem Blasensprung mit und ohne Wehen sollten kein Progesteron erhalten.

► 17 α -Hydroxyprogesteron Caproat (17P) EL 1b, Empfehlungsgrad --
► Progesteron EL 5, Empfehlungsgrad +/-

Eine aktuelle Studie zeigte keinen Vorteil einer wöchentlichen intramuskulären Therapie mit 17P bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (156). Der Effekt von natürlichem Progesteron in diesem Patientenkollektiv ist bislang in keiner klinischen Studie geprüft worden. Nach unserer Auffassung sollte daher bis zum Beweis des Gegenteils beim vorzeitigem Blasensprung auf die Gabe von Progesteron verzichtet werden (62).

Frauen mit Einlingsschwangerschaft und vorzeitiger Wehentätigkeit sollten nach erfolgreicher medikamentöser Wehenhemmung a) 17P, b) Progesteron erhalten.

► 17 α -Hydroxyprogesteron Caproat (17P) EL 1b, Empfehlungsgrad +/-
► Progesteron EL 1b, Empfehlungsgrad +/-

Für den Einsatz von Progestogenen im Rahmen der vorzeitigen Wehentätigkeit ist die Datenlage inkonsistent. Während in der Studie von Facchinetti et al. eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate durch die i.m. Applikation von 17P bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit zwischen 25 und 33 SSW beob-

achtet werden konnte, war dieser Effekt in einer französischen Studie nicht zu bestätigen (157, 158). Möglicherweise ist Progesteron auch bei vorzeitiger Wehentätigkeit wirksam, aber die Patientengruppe, die hiervon profitiert, ist noch nicht exakt definiert. Weitere Studien werden hierüber Aufschluss geben (157–161).

Bei Blutungen im 1. und/oder 2. Trimenon senkt der kurzzeitige Einsatz (< 2 Wochen) von oralem Progesteron die Abortrate.

► EL 1a, Empfehlungsgrad ++

Eine Senkung der Frühgeburtenrate ist durch klinische Studien nicht belegt.

► EL 5, Empfehlungsgrad +/-

Mehrere Studien evaluierten den Effekt von Progesteron bei Patientinnen mit drohendem Abort. Eine aktuelle Cochrane-Analyse belegt eine signifikante Reduktion der Abortrate durch orales Progesteron (162). Die Studie weist jedoch auf eine ausgeprägte Heterogenität der Patientenkollektive mit geringen Fallzahlen sowie mit unterschiedlicher Anwendungsweise der Progesterone hin. Zudem gibt es keine Hinweise, dass der kurzfristige Einsatz von Progesteron bei dieser Indikation das Risiko einer Frühgeburt zu senken vermag. Der Einsatz von Progesteron unter dieser Indikation ist als „off-label use“ zu handhaben (162–166).

C Tertiäre Prävention

Lungenreifeinduktion

Die einmalige Induktion der Lungenreife mit Kortikosteroiden reduziert bei Frühgeburt die Inzidenz der neonatalen Morbidität und Mortalität.

► EL 1a, Empfehlungsgrad ++

Die einmalige Induktion der Lungenreife mit Kortikosteroiden reduziert die Inzidenz der neonatalen Mortalität.

► EL 1a
(167–186)

■ Die einmalige Induktion der Lungenreife mit Kortikosteroiden vor 34 SSW reduziert die Inzidenz des RDS (Respiratory Distress Syndrom).

► EL 1a
(167–179, 181, 182, 184–186)

■ Die einmalige Induktion der Lungenreife mit Kortikosteroiden vor 34 SSW reduziert die Inzidenz der PIVH (peri-/intraventrikuläre Hirnblutung).

► EL 1a
(167, 170–178, 181, 183, 184, 186)

■ Die einmalige Induktion der Lungenreife mit Kortikosteroiden vor 34 SSW reduziert die Inzidenz der NEC (nekrotisierende Enterokolitis).

► EL 1a
(167, 169, 170, 175, 176, 178, 181, 183, 186)

■ Die einmalige Induktion der Lungenreife mit Kortikosteroiden vor 34 SSW reduziert die Notwendigkeit der Verlegung auf eine neonatologische Intensivstation.

► EL 1a
(167, 176, 186)

■ Die einmalige Induktion der Lungenreife mit Kortikosteroiden vor 34 SSW reduziert die Inzidenz einer systemischen Infektion in den ersten beiden Lebensstagen.

► EL 1a
(167, 169, 170, 173, 186)

■ Die wiederholte Induktion der Lungenreife reduziert die neonatale Morbidität ohne erkennbare Nachteile für die Entwicklung bis zum 5. Lebensjahr. Eine einmalige Wiederholung der Lungenreifeinduktion kann bei erneut akutem Frühgeburtsrisiko frühestens 7 Tage nach einer vorangegangenen Applikation erwogen werden.

► EL 1a, Empfehlungsgrad +/-

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt reduziert die wiederholte Induktion der Lungenreife die neonatale Morbidität ohne erkennbare Nachteile für die Entwicklung bis zum 5. Lebensjahr (187, 188). Allerdings haben tierexperimentelle Studien gezeigt, dass eine antenatale wiederholte oder sehr hochdosierte Gabe von Kortikosteroiden das fetale Wachstum reduziert und langfristig die Gehirnentwicklung, aber auch neuroendokrine Funktionen, den Blutdruck und den Glukosestoffwechsel beeinträchtigen kann (189). Vor diesem Hintergrund sollte in Ausnahmefällen eine einmalige Wiederholung der Lungenreifeinduktion bei erneut akutem Frühgeburtsrisiko frühestens 14 Tage nach erstmaliger Applikation erwogen werden, wenn die erste Gabe vor 28 SSW erfolgt ist.

■ Kinder von Müttern, die 7–14 Tage nach einer initialen Lungenreifeinduktion weiter einem hohen Frühgeburtsrisiko ausgesetzt sind und deshalb wiederholte Kortikosteroidgaben erhalten, haben eine niedrigere Inzidenz an RDS als nach einer einmaligen Lungenreifeinduktion.

► EL 1a
(187, 189–197)

■ Kinder von Müttern, die 7–14 Tage nach einer initialen Lungenreifeinduktion weiter einem hohen Frühgeburtsrisiko ausgesetzt sind und deshalb wiederholte Kortikosteroidgaben erhalten, haben eine niedrigere Inzidenz an „serious infant outcome“ als nach einer einmaligen Lungenreifeinduktion.

► EL 1a
(187, 190–194, 197, 198)

■ Kinder von Müttern, die 7–14 Tage nach einer initialen Lungenreifeinduktion weiter einem hohen Frühgeburtsrisiko ausgesetzt sind und deshalb wiederholte

Kortikosteroidgaben erhalten, haben ein niedrigeres Geburtsgewicht (ca. 75 Gramm) als nach einer einmaligen Lungenreifeinduktion. Dieser Unterschied ist allerdings nach Korrektur für das Schwangerschaftsalter nicht mehr signifikant.

► EL 1a
(187, 191–198)

■ Kinder von Müttern, die 7–14 Tage nach einer initialen Lungenreifeinduktion weiter einem hohen Frühgeburtsrisiko ausgesetzt sind und deshalb wiederholte Kortikosteroidgaben erhalten, haben keine niedrigere Mortalitätsrate im Kleinkindalter als nach einer einmaligen Lungenreifeinduktion.

► EL 1a
(187, 191, 196–198)

■ Kinder von Müttern, die 7–14 Tage nach einer initialen Lungenreifeinduktion weiter einem hohen Frühgeburtsrisiko ausgesetzt sind und deshalb wiederholte Kortikosteroidgaben erhalten, haben keine niedrigere Rate an Behinderungen im Kleinkindalter als nach einer einmaligen Lungenreifeinduktion.

► EL 1a
(187, 191, 198)

■ Kinder von Müttern, die 7–14 Tage nach einer initialen Lungenreifeinduktion weiter einem hohen Frühgeburtsrisiko ausgesetzt

sind und deshalb wiederholte Kortikosteroidgaben erhalten, haben kein niedrigeres Körpergewicht im Kleinkindalter als nach einer einmaligen Lungenreifeinduktion.

► EL 1a
(187, 191, 198)

■ Kinder von Müttern, die 7–14 Tage nach einer initialen Lungenreifeinduktion weiter einem hohen Frühgeburtsrisiko ausgesetzt sind und deshalb wiederholte Kortikosteroidgaben erhalten, haben keine bessere mentale und psychomotorische Entwicklung bis zu einem Alter von 5 Jahren als nach einer einmaligen Lungenreifeinduktion.

► EL 1a
(187, 188, 191, 196)

■ Kinder von Müttern, die 7–14 Tage nach einer initialen Lungenreifeinduktion weiter einem hohen Frühgeburtsrisiko ausgesetzt sind und deshalb wiederholte Kortikosteroidgaben erhalten, haben keine größere Inzidenz an erhöhten Blutdruckwerten im Kleinkindalter als nach einer einmaligen Lungenreifeinduktion.

► EL 1a
(187, 191, 197)

Neuroprotektion

■ Die hochdosierte Gabe von Magnesium bei drohender Frühgeburt führt zu einer Reduktion der kindlichen Zerebralparese sowie schwerwiegender grobmotorischer Beeinträchtigungen.

► EL1a, Empfehlungsgrad +

In einer von Rouse und Mitarbeitern im Jahre 2008 publizierten Studie zum Auftreten der infantilen Zerebralparese bei Kindern, deren Mütter mit $MgSO_4$ behandelt worden waren, wurde zunächst das kombinierte Auftreten von infantiler Zerebralparese (schwere oder mittlere Form) oder Tod als primäres Ergebnis gewählt. Im kombinierten Risiko fand sich kein signifikanter Un-

terschied zwischen Therapie- und Placebogruppe. Nach Aufspaltung des kombinierten Ergebnisses sah man dann bei gleichen Mortalitätsraten eine signifikant geringere Rate der infantilen Zerebralparese bei Kindern, deren Mütter Magnesiumsulfat erhalten hatten (1,9 vs. 3,5%) (199). Im Jahre 2009 wurde ein Cochrane-Review zum Thema veröffentlicht (200). In den enthaltenen fünf prospektiv-randomisierten Studien, die zwischen 2002 und 2008 publiziert worden waren, wurden 6.145 Kinder untersucht. Man fand eine signifikante Reduktion des Auftretens der infantilen Zerebralparese sowie schwerwiegender grobmotorischer Beeinträchtigungen („gross motor dysfunction“) bei den untersuchten Kindern vor 34 SSW nach mütterlicher Magnesiumgabe (200). Bei einer „gross motor dysfunction“ ist beispielsweise ein Kind im Alter von 18 Monaten nicht in der Lage, einen kleinen Bauklotz zu greifen

In den verschiedenen Studien wurden sehr unterschiedliche mittlere Dosen verabreicht; sie lagen zwischen 4 g und knapp 50 g $MgSO_4$. Ein statistischer Effekt trat erst ab einer mittleren Dosis von 4 g Magnesiumsulfat auf, bei darunterliegenden Dosen fand sich in der Wirkung kein Unterschied zu Placebo (201). Die applizierte Gesamtdosis von Magnesium sollte Berücksichtigung finden, da die initial erhöhte Mortalität, die aus der Mitendorf-Studie berichtet wurde, sehr wahrscheinlich zu einem großen Teil durch die angewandte hohe Magnesiumgesamtdosis (bis 500 g) zu erklären ist (202). Bei einer Bolusinjektion von 4–6 g und einer Erhaltungsdosis von 1–2 g/Std. für maximal 12 Stunden ist mit keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen für Kind und Mutter zu rechnen. Die „number needed to treat“ liegt vor 34 SSW bei 52 und vor 28 SSW bei 29. (201).

■ Die unmittelbare präpartale intravenöse Applikation von Magnesium reduziert die Inzidenz der Zerebralparese bei Kindern < 34 SSW.

► EL 1a
(199–204)

■ Die unmittelbare präpartale, intravenöse Applikation von Magnesium reduziert die Inzidenz der „gross motor dysfunction“ bei Kindern < 34 SSW.

► EL1a
(199, 200, 203, 204)

■ Die unmittelbare präpartale, intravenöse Applikation von Magnesium geht mit einer erhöhten Inzidenz an leichten maternalen Nebenwirkungen wie Hypotension und Tachykardie einher.

► EL 1a
(200, 203, 204)

■ Die unmittelbare präpartale, intravenöse Applikation von Magnesium hat keine erhöhte Inzidenz an schwerwiegenden maternalen Nebenwirkungen (Atemdepression, postpartale Blutung, Intensivtherapie) zur Folge.

► EL 1a
(199, 200, 203–205)

Literatur

bei den Autoren oder bei der Online-Version dieses Beitrags unter www.frauenarzt.de

Interessenkonflikte

- Harald Abele: keine
- Richard Berger: Seit 2012 Mitglied im Medical Advisory Board der Fa. Alere (Vortrags- und Beratungshonorare, Reisekosten)

- Yves Garnier: Fa. Alere und Fa. Ferring (Vortragshonorare, Reisekosten)
- Ruben Kuon: keine
- Holger Maul: Von 5/2009 bis 3/2011 Mitglied im Prenatal Advisory Board der Fa. Hologic (Reisekosten); Fa. Kade (Vortragshonorar).
- Werner Rath: 2010 bis 2012 Mitglied des International Advisory Boards von Ferring International (Reisekosten und Vortragshonorare)
- Ekkehard Schlußner: Fa. Jenapharm (Vortragshonorare)



Für die Autoren

Prof. Dr. med. Richard Berger
Marienhaus Klinikum St. Elisabeth
Klinik für Gynäkologie und
Geburtshilfe
Friedrich-Ebert-Straße 59
56564 Neuwied
richard.berger@marienhaus.de



PD Dr. med. Holger Maul
Katholisches
Marienkrankenhaus
Frauenklinik
Alfredstraße 9
22087 Hamburg
maul.frauen@marienkrankenhaus.org