

# Prädiktion und Prävention der Frühgeburt – Update

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

**Ergänzend zum Beitrag „Prädiktion und Prävention der Frühgeburt“ aus 2013 (FRAUENARZT 11/2013, S. 1060–1071) hat die Gruppe Experts for the Prediction and Prevention of Preterm Birth (X4PB) einige Thesen überarbeitet, bei denen sich zwischenzeitlich neue Erkenntnisse ergeben haben, und weitere Thesen hinzugefügt. Die Methodik und die Bewertungskriterien wurden von der Gruppe beibehalten und sind im ursprünglichen Beitrag im Detail nachzulesen.**

Im November 2013 hat die Gruppe X4PB den ersten Artikel im FRAUENARZT publiziert und darin die Evidenz zu unterschiedlichen Fragen der Prädiktion, Prävention und Therapie der Frühgeburt zusammengetragen und praxisnah bewertet. Einige Aspekte des Themas waren bisher unzureichend berücksichtigt und werden durch diese Publikation nun ergänzt. In der Zwischenzeit sind außerdem weitere Metaanalysen, prospektiv randomisierte Studien und strukturierte Reviews hinzugekommen, die eine Neubewertung einiger weniger Thesen notwendig machen.

Die hohe Resonanz bestätigte die Arbeitsgruppe einerseits in ihrem Vorhaben, andererseits verdeutlicht sie aber auch, wie groß der Wunsch der Mehrheit der Kolleginnen und Kollegen in Praxis und Klinik ist, Medizin zu betreiben, die auf einer wissenschaftlich fundierten Grundlage steht. Evidenz-basierte Medizin ist ein solides Fundament, das eine umfassende Beratung unserer Patientinnen ermöglicht und der wissenschaftlichen und klinischen Weiterentwicklung dient. Trotzdem wird man im Rahmen der Vorbeugung einer Frühgeburt der Einschätzung von X4PB nach auch in Zukunft immer auch individuelle Wege beschreiten müssen. Die hier veröffentlichte Arbeit ist wie die vorangegangene keine Handlungsanweisung, sondern eine

Beschreibung des wissenschaftlichen Status quo.

X4PB ist es ein großes Anliegen, offene Fragen zum Thema der Frühgeburt durch Sichtung und Analyse gut konzipierter Studien so weit wie möglich zu beantworten und Schwachstellen oder Lücken aufzudecken. Die neugegründete AGG (Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin in der DGGG e.V.) ist im Bereich der Geburtshilfe eine ideale Plattform für einen Verbund einer großen Zahl universitärer und nicht-universitärer Geburtskliniken. Innerhalb eines solchen zentral koordinierten Netzwerks lassen sich dann gerade auch Fragen zahlenmäßig seltener geburtshilflich-perinatale Ergebnisse beantworten. Allein die 20 % größten Geburtskliniken in Deutschland mit je mindestens 1.000 Geburten pro Jahr kommen gemeinsam auf deutlich über 100.000 Geburten. Beispiele für dringend noch zu beantwortende Fragen, die nur innerhalb großer Verbundstudien möglich wären, sind die relativ seltene Behandlung einer drohenden Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit und die Wirksamkeit des totalen Muttermundverschlusses.

Geburtshilfliche Forschung ist nach Auffassung der Autoren in Deutschland möglich und gerade in Zeiten knapper Kassen bei gleichzeitig höchstem und

## Autoren der Gruppe X4PB in alphabetischer Reihenfolge

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

weiter steigendem Qualitätsanspruch notwendiger denn je zuvor.

## Prädiktion und Primärprävention

■ **Ein negatives Testergebnis (Fibronektintest oder pHIGFBP) kann dazu beitragen, unnötige Interventionen (stationärer Aufenthalt, Lungenreifeinduktion, Tokolyse) bei asymptomatischen Patientinnen mit hohem Frühgeburtsrisiko (Frühgeburt in der Anamnese) zu vermeiden.**

► EL 1b, Empfehlungsgrad +

Bei Schwangeren mit belasteter Anamnese (Frühgeburt oder Spätabort in einer vorangegangenen Schwangerschaft, totaler Muttermundverschluss oder Cerclage) sind sowohl der Test auf fetales Fibronektin 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 (s. Tab. 1 auf S. 867).

Nach Cerclage kann der Fibronektintest angewendet werden, auch wenn die Rate an falsch-positiven Testergebnissen bei asymptomatischen Schwangeren auf 23 % (nach Cerclage) gegenüber 10 % (keine Cerclage) für Frühgeburt vor der 30. SSW

## Diagnostische Tests zur Prädiktion der Frühgeburt

Test	Hersteller	Marker	Charakteristika	Besonderheiten bei der Entnahme
<i>Actim Partus</i>	Alere	phIGFBP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ab 22+0 SSW durchführbar</li> <li>- Schnelltest auf Basis eines Teststreifens</li> <li>- visuelle Analyse und manuelle Dokumentation durch den Anwender</li> <li>- neuerdings auch automatisiertes Ablesen des Ergebnisses und automatisierte Dokumentation möglich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- unempfindlich gegen Urin, Samenflüssigkeit</li> <li>- Testergebnis nach 5 Minuten</li> </ul>
<i>QuikCheck-fFN Test</i>	Hologic	fetales Fibronectin	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ab 22+0 SSW durchführbar</li> <li>- Schnelltest auf Basis eines Teststreifens</li> <li>- visuelle Analyse und manuelle Dokumentation durch den Anwender</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- Topische Agenzien wie Gleitmittel, Seife, Desinfektionsmittel oder Cremes können die Probenentnahme und/oder die Antikörper-Antigen-Reaktion des Tests beeinflussen.</li> <li>- Testergebnisse jeweils nach 10 Minuten.</li> </ul>
<i>Rapid fFN-10Q System</i>	Hologic	fetales Fibronectin	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ab 22+0 SSW durchführbar</li> <li>- automatisierter und qualitätskontrollierter Test – quantitativer Test</li> <li>- automatisiertes Ablesen des Ergebnisses durch ein Lesegerät</li> <li>- automatische Dokumentation (Ausdruck mit quantitativer Angabe der Fibronektinkonzentration)</li> </ul>	
<i>Partosure</i>	Parsagen Diagnostics	PAMG-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ab 20+0 SSW durchführbar</li> <li>- manueller Schnelltest auf Basis eines Teststreifens</li> <li>- manuelle Dokumentation durch den Anwender</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gleit- und Desinfektionsmittel können das Testergebnis beeinträchtigen.</li> <li>- Testergebnis nach 5 Minuten</li> </ul>

Tab. 1: Basisdaten zu *ActimPartus*, *QuikCheck-fFN*, *Rapid fFN-10Q* und *Partosure*.

bei Durchführung des Tests zwischen 23+0 und 27+6 SSW erhöht ist (1).

Gleiches gilt für symptomatische Schwangere, wo die falsch-positiven Testergebnisse für Frühgeburt innerhalb der folgenden zwei Wochen bzw. Frühgeburt vor Abschluss der 34. SSW nach zuvor durchgeführter Cerclage auf 23 % bzw. 22 % erhöht sind (2). Diese Kohortenstudie an 71 Schwangeren ergab Sensitivitäten, Spezifitäten, negative und positive prädiktive Werte für Geburt innerhalb von zwei Wochen von 100 %, 77 %, 28 % und 100 %, für Geburt vor Abschluss der 34. SSW von 91 %, 78 %, 56 % und 97 % (2). Das relative Risiko für eine Frühgeburt vor Abschluss der 34. SSW bei positivem Fibronectintest war mit 16,7 signifikant erhöht. Für phIGFBP liegen hierzu keine Ergebnisse vor.

Eine Senkung der Frühgeburtenrate und eine Verbesserung des kindlichen oder mütterlichen Outcomes bei Verwendung der biochemischen Testver-

fahren ist bisher weder untersucht noch bewiesen. Ebenso wenig kann belegt werden, ob eine Risikostratifizierung von Schwangeren mit drohender Frühgeburt und eine Vermeidung von Interventionen tatsächlich kosteneffektiv ist (1–11).

■ **Die Behandlung einer asymptomatischen wie auch symptomatischen bakteriellen Vaginose reduziert die Frühgeburtenrate nicht signifikant, auch nicht vor 20 SSW.**

► EL 1a, Empfehlungsgrad –

Eine Metaanalyse zur antibiotischen Behandlung bei bakterieller Vaginose aus dem Jahr 2013 zeigt keine Senkung der Frühgeburtenrate, auch nicht vor 20 SSW (RR 0,85; 95 % CI 0,62–1,17) (12). Diese Aussage wird durch den PREMEVA1-Trial gestützt, dessen Ergebnisse erstmals auf dem Kongress der Society of Maternal-Fetal Medicine 2014 vorgetragen wurden. In dieser prospektiv randomisierten Studie wurden schwangere

asymptomatische Frauen mit bakterieller Vaginose vor 15 SSW mit Clindamycin behandelt. Die eine Therapiegruppe erhielt einen 4-tägigen Behandlungszyklus (600 mg/d oral), die andere drei 4-tägige Behandlungszyklen (600 mg/d oral) in 1-monatigen Intervallen, während die Frauen der Kontrollgruppe lediglich Placebo bekamen. Diese Therapie hatte keinen Einfluss auf die Rate an Spätaborten oder Frühgeburten (1,2 vs. 1,0 %; RR 1,1, 95 % CI 0,5–2,5) (13).

■ **Frauen, die an Präventionsprogrammen teilnehmen, haben kein geringeres Frühgeburtsrisiko.**

► EL 2a, Empfehlungsgrad +/-

In einem Review von 2011 konnten 36 Studien identifiziert werden, welche die Auswirkungen von antenatalen Präventionsprogrammen zur Reduzierung der Frühgeburt untersucht haben (14). Die Interventionen reichten von antenataler Gruppenbe-

treuung über die Unterstützung bei Klinikaufenthalten bis zu Ernährungsberatung, intensivierter Teenager-Betreuung, Hilfestellung bei Alkohol und Nikotinverzicht und vielem mehr. Insgesamt war die Qualität der Studien schlecht. Lediglich für 15 Studien bestand eine interne Validität. Selbst in besser konzipierten randomisierten Studien zur antenatalen Gruppenbetreuung war der Benefit in Hinblick auf die Frühgeburtenrate und neonatale Mortalität sehr gering und kaum generalisierbar.

Unter diesem Gesichtspunkt sind auch in Deutschland bekannte Programme wie z. B. *BabyCare* zu sehen. Hier konnte bei erheblichen Störfaktoren in einer durch ihren Versichererstatus vorselektierten Stichprobe von 3.345 ärztlich dokumentierten Geburtsergebnissen von *BabyCare*-Teilnehmerinnen (umfassendes Vorsorgeprogramm in der Schwangerschaft) im Vergleich zu den kumulierten Perinataldaten in Niedersachsen der Jahre 2002 bis 2005 eine zu erwartende um 20 bis 25 % geringere Frühgeburtenrate gezeigt werden (15). Die Studie belegte eher den Zusammenhang zwischen erhöhter Frühgeburtenrate und niedrigem sozioökonomischem Status als die Wirksamkeit des Vorsorgeprogramms.

**Fazit:** Die Wirksamkeit bisher publizierter Präventionsprogramme ist nicht belegt. Der Ansatz einer umfassenden Aufklärung, Information und fundierten Analyse der persönlichen Lebensgewohnheiten, um mögliche Schwangerschaftsrisiken aufzuzeigen, damit sie selbst verringert und bestenfalls ganz vermieden werden können, sollte nach Einschätzung der Autoren kritisch hinterfragt werden.

## Sekundäre Prävention

■ **Symptomatische Schwangere mit einer unauffälligen Zervixlänge und einem negativen biochemischen Test (Fibronektintest, pHIGFBP-Test,**

**PAMG-1) haben ein sehr geringes Risiko (<5 %) für eine Frühgeburt innerhalb der nächsten 7(-14) Tage.**

- ▶ Fibronektin: EL 1a, Empfehlungsgrad ++
- ▶ pHIGFBP: EL 1b, Empfehlungsgrad +
- ▶ PAMG-1: EL 2b, Empfehlungsgrad +/-

Eine 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. (9, 16–36).

Erste Untersuchungen zeigen, dass die Messung von Placental alpha-Microglobulin-1 (PAMG-1, *PartoSure*-Test) bei symptomatischen Schwangeren (vorzeitige Wehen, kein Blasensprung, Muttermundweite ≤3 cm) eine vergleichbar hohe negative Prädiktion für eine Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen hat wie Fibronektin oder pHIGFBP-1 (negativer Vorhersagewert: 93,6 %) (37, 38) (s. Tab. 1 auf S. 867). Aufgrund der noch geringen Zahl an Studien hat sich die Gruppe noch nicht zu einer klaren Empfehlung entschließen können, auch wenn die bisher publizierten Daten ähnliche Ergebnisse liefern wie der Fibronektin-Test und der Test auf pHIGFBP-1.

Der positive prädiktive Wert für eine Frühgeburt kann durch eine quantitative Bestimmung der Fibronektin-Konzentration im Zervikovaginalsekret verbessert werden. So konnten Abbott und Mitarbeiter zeigen, dass der positive prädiktive Wert für eine Frühgeburt vor 34 SSW bei den Schwellenwerten von 10, 50, 200 und 500 ng/ml von 19 % über 32 % und 61 % auf 75 % ansteigt (39). Im

Gegenzug kommt es bei Erhöhung der Schwellenwerte nur zu einem leichten Abfall der negativen prädiktiven Werte (98,5 %, 96,8 %, 95,8 % und 95,0 %).

■ **Mithilfe der Zervixlängenmessung und biochemischer Testverfahren (Fibronektin, pHIGFBP-1) lässt sich bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit zwischen 24 und 34 SSW eine Risikostratifizierung vornehmen. Die ist von großer Bedeutung, um bei knapper werdenden Ressourcen im Gesundheitswesen diese adäquat zu allozieren und um unnötige Interventionen zu vermeiden.**

■ **Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und einer Zervixlänge >30 mm haben ein Risiko für eine Frühgeburt von <5 % in den nächsten 7 Tagen. Sie sollten keine Lungenreifeinduktion allein aufgrund der Wehentätigkeit erhalten.**

- ▶ EL 1a, Empfehlungsgrad -

■ **Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und einer Zervixlänge <15 mm haben ein Risiko für eine Frühgeburt von >10 % in den nächsten 7 Tagen. Sie sollten eine Tokolyse und Lungenreifeinduktion erhalten.**

- ▶ EL 1a, Empfehlungsgrad ++

■ **Bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und einer Zervixlänge zwischen 15 und 30 mm sollte zur weiteren Risikostratifizierung ein zusätzlicher biochemischer Test (Fibronektin, pHIGFBP-1) erfolgen. Ist dieser positiv, beträgt das Risiko für eine Frühgeburt in den nächsten 7 Tagen mehr als 5 %. Damit ist in diesem Patientenkollektiv eine Tokolyse und Lungenreifeinduktion indiziert. Ist der Test negativ, sollten diese Patientinnen keine Lungenreifeinduktion erhalten. Bezüglich des PAMG-1-Tests kann noch keine Aussage getroffen werden.**

- ▶ Fibronektin, pHIGFBP-1: EL 2b, Empfehlungsgrad +

75–95 % aller Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit vor 34 SSW werden nicht innerhalb von 7 Tagen, 50 % sogar erst am Termin entbunden (21, 40–42). Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass mithilfe der sonografischen Messung der Zervixlänge das Risiko besser einzuschätzen ist. Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und einer Zervixlänge > 30 mm haben ein niedriges Risiko für eine Frühgeburt in den nächsten 7 Tagen (<5 %) (42). Eine Induktion der fetalen Lungenreife lediglich aufgrund von Wehentätigkeit ist daher nicht zu empfehlen.

Unterhalb von 15 mm Zervixlänge liegt für Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit das Frühgeburtsrisiko bei über 10 % in den nächsten 7 Tagen (42). Hier ist eine Tokolyse und Induktion der Lungenreife indiziert.

Das Frühgeburtsrisiko von symptomatischen Patientinnen mit einer Zervixlänge zwischen 15 und 30 mm ist schwieriger einzuordnen. Hier gelingt nachweislich eine bessere Einschätzung durch den zusätzlichen Einsatz biochemischer Testverfahren (Fibronectin, pHIGFBP-1). So rekrutierten van Baaren und Mitarbeiter von 2009 bis 2012 714 Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit zwischen 24 und 34 SSW (43). Sie ermittelten bei diesen Frauen die Zervixlänge mittels

Vaginalsonografie und bestimmten das Fibronectin im Vaginalsekret (Cutoff 0,05 µg/ml). Mittels eines logistischen Regressionmodells wurden verschiedene Algorithmen analysiert. Bei einer Zervixlänge zwischen 17 und 27 mm lag bei einem positiven Fibronectintest das Frühgeburtsrisiko innerhalb der folgenden 7 Tage über 5 %, bei einem negativen Ergebnis darunter. Für die klinische Anwendung schlugen die Autoren 15 und 30 mm als Cutoff für die Zervixlänge vor. In diesem Patientenkollektiv empfehlen die Autoren die Tokolyse und Induktion der fetalen Lungenreife (43).

Eine ähnliche Kohortenstudie mit 102 Patientinnen publizierten Danti und Mitarbeiter für pHIGFBP-1 (44). Sie konnten nachweisen, dass bei Patientinnen, deren Zervixlänge 20–30 mm betrug, das Risiko einer Frühgeburt vor 34 SSW um das 3,6-Fache (entsprechend einem Gesamtrisiko für eine Frühgeburt vor 34+0 SSW von 7,8 %) anstieg, wenn pHIGFBP-1 positiv war.

■ **Besteht klinisch Unsicherheit, ob ein vorzeitiger Blasensprung vor 37 SSW besteht, sollte zur Klärung ein biochemischer Test eingesetzt werden (PAMG-1 oder die nicht phosphorylierte Form von IGFBP-1). Vaginale pH-Wert-Messung und**

**Farnkrauttest sollten keine Verwendung mehr finden.**

- ▶ PAMG-1, IGFBP-1: EL 2b, Empfehlungsgrad +
- ▶ pH-Wert-Messung, Farnkrauttest: EL 2b, Empfehlungsgrad --

In etwas mehr als 50 % der Fälle kann die Diagnose eines vorzeitigen Blasensprungs leicht anhand der klinischen Angaben der Patientin und einer Spekulum-Untersuchung (Abgang von Fruchtwasser aus dem Zervikalkanal) gestellt werden. Jedoch besteht, wie eine kürzlich publizierte Arbeit nachwies, noch in 47 % der Verdachtsfälle auch nach der Untersuchung Unsicherheit über das Vorliegen eines frühen vorzeitigen Blasensprungs (45). Diese Fälle bedürfen weiterer Abklärung. Ob das Ergebnis einer weiteren Abklärung dann jedoch nachweislich das perinatale Outcome verbessert, ist durch Studien nicht belegbar.

Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass die diagnostische Sicherheit von biochemischen Testverfahren (*AmniSure* (PAMG-1) oder *ActimPROM* (pHIGFBP-1)) der klinischen Beurteilung im Falle eines vorzeitigen Blasensprungs überlegen ist (46). In drei Arbeiten, die diese beiden Tests miteinander verglichen, lag die Sensitivität zwischen 87,5 und 97,5 % und die Spezifität zwischen 94,4 und

100 %. Signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Verfahren konnten zunächst nicht gefunden werden (47–49). Aktuelle Metaanalysen bescheinigen dem PAMG-1-Test bei Vorliegen eines unklaren Blasen-sprungs eine höhere Spezifität. Die Leitlinie der European Society of Perinatology hat sich auf eine Empfehlung des PAMG-1-Tests festgelegt (50). Aufgrund der Tatsache, dass fast alle Studien direkt oder indirekt durch die Herstellerfirmen mitfinanziert wurden, sind wir mit einer abschließenden Bewertung zurückhaltend (s. Tab. 2a und 2b).

Die pH-Wert Messung und der Farnkrauttest haben bei der Diagnostik des Blasen-sprungs eine lange klinische Tradition. Normalerweise liegt der pH-Wert in der Vagina zwischen 4,0 und 4,5, der des Fruchtwassers

zwischen 7,1 und 7,3. Falsch-positive Ergebnisse werden allerdings in 30–85 % der Fälle beobachtet und können durch eine Entzündung oder durch die Kontamination mit Blut, Samenflüssigkeit oder Desinfektionsmittel bedingt sein (50). Auch der Farnkrauttest liefert falsche Ergebnisse, falls eine Kontamination mit Zervikalschleim oder Samenflüssigkeit besteht. De Haan beschrieb mit dieser Methodik eine Falsch-positiv-Rate von 21,2 % und eine Falsch-negativ-Rate von 40,6 % (51). Damit sind beide Verfahren modernen biochemischen Tests signifikant unterlegen und sollten nicht mehr angewendet werden.

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

gert 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 Einlingschwangerschaft untersuchten, deren sonografische Zervixlänge vor 24 SSW weniger als 25 mm betrug. Während Goya und Mitarbeiter eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate vor 34 SSW von 27 % auf 6 % beobachteten, fanden Hui et al. keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe (Pessar: 9,6 % vs. Kontrolle 5,5 %) (52, 53). Die Studie von Hui besitzt jedoch keine ausreichende Power. Erste Daten weisen darauf hin, dass ein Cerclage-Pessar die Frühgeburtenrate bei Patientinnen mit Konisation in der Anamnese senken könnte (54). Bis zur Veröffentlichung weiterer Studien sollte diese risikoarme Intervention – Nebenwirkungen sind vermehrt Ausfluss (26 %), Schmerzen (4 %) oder beides (3 %) (62) – daher im Sinne einer Einzelfallentscheidung gehandhabt werden (52, 53, 55–61).

■ **Die Einlage eines Cerclage-Pessars bei Patientinnen mit Geminischwangerschaft, deren sonografische Zervixlänge vor 20 SSW weniger als 38 mm beträgt, verlängert die Schwangerschaftsdauer signifikant.**

► EL 1b, Empfehlungsgrad +/-

### Biochemische Testverfahren auf Blasenprung: Basisdaten

	Bio-marker	Biomarker-Konzentrationen		Rapid Test Characteristics	
		mater-nales Blut	Frucht-wasser	Test-grenze	Testdauer
<i>Actim PROM</i>	IGFBP-1	29–300 µg/l	10.500–350.000 µg/l	>25 µg/l	<5 Minuten, wenn positiv 5 Minuten, wenn negativ
<i>Amni-Sure</i>	PAMG-1	2,5–12,5 µg/l*	2.000–25.000 µg/l*	>5 µg/l*	<5 Minuten, wenn positiv 7 Minuten, wenn negativ

\* nach Herstellerangabe, bisher nicht publiziert

Tab. 2a: Basisdaten zu *ActimPROM* und *AmniSure* (147, 148)

### Biochemische Testverfahren auf Blasenprung: Daten zur Test-Validität

	N	TP	FN	TN	FP	Prävalenz BS % (CI)	Sensitivität % (CI)	Spezifität % (CI)	PPV % (CI)	NPV % (CI)
<i>ActimPROM</i>	1.066	478	23	525	40	47,0 (44,0–50,0)	95,4 (93,1–97,0)	92,9 (90,4–94,8)	92,3 (89,5–94,4)	95,8 (93,7–97,3)
<i>AmniSure</i>	1.081	530	18	524	9	50,7 (47,7–53,7)	96,7 (94,8–98,0)	98,3 (96,7–99,2)	98,3 (96,7–99,2)	96,7 (94,7–98,0)
p-Wert						0,087	0,352	<0,001	<0,001	0,548

BS: Blasenprung; CI: Konfidenzintervall; TP: richtig Positive; FN: falsch Negative; TN: richtig Negative; FP: falsch Positive; PPV: positiver Vorhersagewert; N: Fallzahl; NPV: negativer Vorhersagewert; p: Chi-Quadrat-Test

Tab. 2b: Daten zur Test-Validität von *ActimPROM* und *AmniSure* (149).

Im Rahmen des ProTWIN Trial wurden über 800 Patientinnen mit Zwillingsschwangerschaft zwischen 12 und 20 SSW rekrutiert. Patientinnen der Interventionsgruppe erhielten ein *Ara-bin*-Pessar, Frauen der Kontrollgruppe nicht. Das primäre Studienziel war definiert als beeinträchtigtes perinatales Outcome: Totgeburt, periventrikuläre Leukomalazie, intraventrikuläre Hirnblutung, schweres RDS, bronchopulmonale Dysplasie, nekrotisierende Enterokolitis, nachgewiesene Sepsis und neonatale Mortalität. Die Inzidenz des primären Studienzieles war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (13 vs. 14 %, RR 0,98, 95 % CI 0,69–1,39) (62).

Jedoch konnte in einer vorab definierten Untergruppe ein signifikanter Effekt des Cerclage-Pessars auf die Frühgeburtenrate beobachtet werden. Es handelt sich dabei um die Frauen, deren Zervixlänge bei Studieneintritt vor der 20. SSW im unteren Quartil lag (<38 mm). Für diese Gruppe war die Frühgeburtenrate vor der 28. SSW signifikant reduziert (4 vs. 16 %, RR 0,23, 95 % CI 0,06–0,87). Auch die Rate an Frühgeburten vor 32 SSW war mit dem Cerclage-Pessar signifikant vermindert (14 vs. 29 %, RR 0,49, 95 % CI 0,24–0,97) (62). Ein ungünstiges perinatales Outcome (schwere Morbidität und Mortalität) war in den mit Pessar behandelten Schwangerschaften signifikant seltener (12 % vs. 29 %, RR 0,40, 95 % CI 0,19–0,83). Eine ökonomische Analyse zeigte eine deutliche Kostenersparnis für die Cerclage-Pessar-Applikation (25.141 vs. 30.577 Euro, Differenz 5.436 Euro, 95 % CI –11.001 bis 1.456 Euro) (63). Bis zur Veröffentlichung weiterer Studien sollte diese wenn auch risikoarme Intervention – Nebenwirkungen sind vermehrt Ausfluss (26 %), Schmerzen (4 %) oder beides (3 %) (62) – eine Einzelfallentscheidung bleiben.

■ **Eine primäre oder sekundäre Cerclage bei Patientinnen mit Geminigravidität erhöht das Frühgeburtsrisiko.**

► EL 1a, Empfehlungsgrad –

Eine Metaanalyse von drei prospektiv randomisierten Studien wies bei Zwillingsschwangerschaften eine signifikant höhere Frühgeburtenrate vor 35 SSW bei Anlage einer primären oder sekundären Cerclage nach (76 vs. 36 %; RR 2,15 (95 % CI 1,15–4,01) (64–67). Ein Kritikpunkt an der Metaanalyse besteht darin, dass nur ein kleiner Teil der in die randomisierten Studien eingeschlossenen Patientinnen tatsächlich Geminischwangere waren. Aufgrund der geringen Fallzahlen sind auch keine weiteren Subgruppen-Analysen möglich. Trotzdem sollte bis zum Vorliegen neuer Daten aus prospektiv randomisierten Studien bei Schwangeren mit Geminigravidität grundsätzlich auf eine Cerclage verzichtet werden. Wie schon die prospektiven Studien mit Progesteron gezeigt haben, sind im Vergleich zu einer Einlingsschwangerschaft bei Mehrlingsschwangerschaft offenbar andere Ursachen für die Entstehung einer Frühgeburt entscheidend (68).

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

► EL 2a, Empfehlungsgrad +

Eine 2013 publizierte Metaanalyse zeigt für die Notfallcerclage eine signifikante Schwangerschaftsverlängerung (39,5 Tage; 95 % CI 35,3–43,6 Tage) und auch eine signifikant höhere Rate überlebender Kinder (OR 3,97; 95 % CI 2,04–7,74) bei Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft und eröffnetem Muttermund (>1 cm) vor 24 SSW (66, 69–73). In diese Metaanalyse flossen eine randomisiert kontrollierte Studie sowie zwei prospektive und 8 retrospektive Kohortenstudien ein (73), was deren Aussage schwächt, so dass u. E. trotz Metaanalyse nur EL 2 und Empfehlungsgrad „+“ möglich sind. In Bezug auf den Zeitpunkt und die Bedingungen der Durchführung einer Notfallcerclage (vor oder nach Vorliegen einer mikrobiologischen Diagnostik

bzw. welche Form der Diagnostik (Nativpräparat, Kultur etc.)) ist keine Aussage möglich. Bei klinisch oder laborchemisch bestehendem Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom (z.B. unhemmbare Wehen, uteriner Druckschmerz, CRP >40 mg/l) sollte jedoch keine Notfallcerclage mehr durchgeführt werden.

■ **Nach Notfallcerclage unterscheidet sich das Schwangerschaftsalter bei Entbindung bei Frauen mit Einlings- und Zwillingsschwangerschaft nicht wesentlich. Letztere profitieren damit ebenso von dieser Intervention.**

► EL 2b, Empfehlungsgrad +

Im Jahr 2014 wurden zwei weitere retrospektive Kohortenstudien veröffentlicht, die den Effekt einer Notfallcerclage auf das Schwangerschaftsalter bei Entbindung von Frauen mit Einlingen vs. Zwillingen untersucht haben. In einer Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (31 Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften vs. 12 mit Zwillingsschwangerschaft) beobachtet werden (33,5 vs. 35,0 Wochen,  $p=0,33$ ) (74). In der anderen Kohortenstudie wurden 338 Frauen mit Einlingsschwangerschaft 104 Patientinnen mit Zwillingsschwangerschaft gegenübergestellt. In beiden Gruppen wurde eine Notfallcerclage durchgeführt. Das Schwangerschaftsalter bei Entbindung war in der Zwillingsschwangerschaft gering, aber signifikant niedriger (31,9 vs. 32,7 Wochen,  $p=0,015$ ) (75). Frauen mit Zwillingen profitieren demnach ebenso wie Frauen mit Einlingen von einer Notfallcerclage, falls der Muttermund vor 24 SSW um mehr als 1 cm geöffnet ist. Dies steht im Gegensatz zu den Empfehlungen zur primären (prophylaktischen) oder sekundären (Verkürzung der Zervix) Cerclage. Diese Interventionen sollten bei Zwillingen nach heutigem Kenntnisstand vermieden werden.

■ **Frauen nach Notfallcerclage haben ein geringeres Risiko, innerhalb der nächsten 28 Tage entbun-**

**den zu werden, wenn sie perioperativ Indometacin und Antibiotika erhalten.**

► EL 1b, Empfehlungsgrad +

Eine 2014 publizierte prospektiv randomisierte Studie untersuchte den Einfluss von perioperativ appliziertem Indometacin und einer perioperativen Antibiotikatherapie bei Patientinnen, die zwischen 16+0 und 23+6 SSW eine Notfallcerclage erhalten hatten. Indometacin (50 mg) wurde unmittelbar postoperativ per os verabreicht, gefolgt von zwei weiteren Gaben im Abstand von 8 Stunden. Cefazolin (1–2 mg/kg Körpergewicht i.v.) wurde perioperativ gegeben, ebenso gefolgt von zwei weiteren Gaben im Abstand von 8 Stunden. Alternativ erhielten die Patienten 600 mg Clindamycin i.v. In der Interventionsgruppe waren 92,3 % der Frauen nach 28 Tagen noch nicht entbunden, in der Kontrollgruppe (kein Indometacin, kein Antibiotikum) lediglich 62,5 % (P=0,01) (76).

**■ Frauen mit Einlingsschwangerschaft, deren Zervixlänge zwischen 24+0 und 34+0 SSW ≤ 25 mm beträgt, sollen täglich Progesteron intravaginal bis zur 36+6 SSW erhalten.**

► EL 5, Empfehlungsgrad +/-

In einer von Romero et al. publizierten Metaanalyse, die 554 Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft einschloss, deren Zervixlänge ≤ 25 mm vor 24+0 SSW betrug, reduzierte die vaginale Progesteron-Applikation (200 mg in Kapselform, alternativ 90 mg Vaginalgel) die Frühgeburtenrate vor 33+0 SSW um mehr als 40 % (77). Die Wirksamkeit von Progesteron bei einer Zervixverkürzung nach 24+0 SSW hingegen ist durch Studien nicht belegt und bleibt daher eine individuelle Therapieentscheidung.

**■ Schwangere (Einlingsschwangerschaften) mit vorzeitiger Wehentätigkeit sollen Progesteron erhalten.**

Beim Einsatz von Progesteron im Rahmen der Wehenhemmung werden die Primärtokolyse (initial und alleinig bei Wehentätigkeit), die adjunktive Tokolyse (ergänzend zu einem etablierten Tokolytikum) und die Erhaltungstokolyse (im Anschluss an eine erfolgreiche Wehenhemmung durch ein etabliertes Tokolytikum) unterschieden.

### □ Primärtokolyse

- 17-alpha-Hydroxyprogesteron-Caproat: EL 2b, Empfehlungsgrad +/-
- Progesteron: EL 2b, Empfehlungsgrad +/-

Lediglich zwei Studien mit kleinen Fallzahlen untersuchten den Effekt von Progesteron als primäres Tokolytikum und konnten keine Auswirkungen auf die Frühgeburtenrate feststellen (78, 79). Die Daten reichen jedoch für eine abschließende Bewertung der Frage nicht aus, ob Progesteron zur Primärtokolyse geeignet ist oder nicht.

### □ Adjunktive Tokolyse

- 17-OHPC: EL 2b, Empfehlungsgrad –
- Progesteron: EL 2b, Empfehlungsgrad +/-

Eine prospektive Studie (24–34 SSW, >6 Kontraktionen in 30 Minuten inklusive progredienter Veränderungen im digital-vaginalen Untersuchungsbefund) zeigte eine signifikante Verlängerung der Latenzzeit bis zur Entbindung sowie ein erhöhtes Geburtsgewicht durch die ergänzende Therapie mit vaginalem Progesteron (80).

Eine prospektiv randomisierte Studie mit Progesteron oral als additives Tokolytikum erbrachte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Frühgeburtenrate vor 37+0 SSW, jedoch war in der Verumgruppe eine signifikant geringere Dosis des Tokolytikums erforderlich (81). Eine einmalige intramuskuläre Injektion von 250 mg 17-OHPC additiv zu einer Tokolyse mit Nifedipin bewirkte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Schwangerschaftsverlän-

gerung, der Rate an Frühgeburten <34 und <37 SSW sowie des neonatalen Outcomes (82).

### □ Erhaltungstokolyse/-therapie

- 17-OHPC: EL 1b, Empfehlungsgrad +/-
- Progesteron: EL 1b, Empfehlungsgrad +

Die Datenlage bezüglich einer Erhaltungstherapie mit 17-OHPC ist widersprüchlich und die Vergleichbarkeit der Studien durch unterschiedliche Behandlungsregime schwierig (83–85). Dies bestätigt auch eine kürzlich publizierte Metaanalyse (86).

Eine tägliche vaginale Gabe von 400 mg Progesteron im Vergleich zu keiner Behandlung nach Initialtokolyse (24–34 SSW, >6 Kontraktionen in 30 Minuten und progrediente Veränderungen im digital-vaginalen Untersuchungsbefund) führte zu einem höheren Gestationsalter bei Entbindung sowie zu einer niedrigeren Rate an RDS (87).

Drei weitere Studien beschreiben nach erfolgreicher Initialtokolyse eine signifikante Prolongation der Schwangerschaft durch die tägliche Gabe von 200 und 400 mg Progesteron vaginal (Sharami et al.: 28–36 SSW, ≥6 Kontraktionen in 30 Minuten inklusive progredienter Veränderungen im digital-vaginalen Untersuchungsbefund (88); Arikian et al.: 24–34 SSW, >6 Kontraktionen in 30 Minuten inklusive progredienter Veränderungen im digital-vaginalen Untersuchungsbefund (80); Gargari et al.: 24–34 SSW, sonografische Zervixlänge <15 mm + ≥4 Kontraktionen in 20 Minuten oder ≥8 Kontraktionen in 60 Minuten + progrediente Veränderungen im digital-vaginalen Untersuchungsbefund (89)).

Eine Studie verglich bei Einlingsschwangerschaften nach erfolgreicher initialer Wehenhemmung mit Nifedipin oral eine Erhaltungstherapie mit 20 mg Nifedipin oral alle 8 Stunden vs. 400 mg vaginalen Pro-

gesterons täglich. Demnach war die zusätzliche vaginale Gabe von Progesteron der alleinigen Gabe von Nifedipin oral signifikant überlegen (90).

Es gibt Hinweise, dass eine Erhaltungstherapie mit vaginal appliziertem Progesteron (täglich 200–400 mg) eine zukunftsweisende Option zur Schwangerschaftsverlängerung darstellt. Dies wird auch durch eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse unterstrichen (91). Allerdings sind weitere Studien erforderlich, um eindeutige Effekte dieses Vorgehens auf eine Senkung der Rate an Frühgeburten sowie der neonatalen Morbidität herauszuarbeiten.

■ **Schwangere sollten bei positivem biochemischem Test (fetales Fibronectin, pHIGFBP-1, PAMG-1) Progesteron erhalten.**

- ▶ 17-OHPC: EL 5, Empfehlungsgrad +/-
- ▶ Progesteron: EL 5, Empfehlungsgrad +/-

Für diese Indikation sind keine Daten verfügbar. Wir möchten ausdrücklich davor warnen, ohne Datenlage das Anwendungsspektrum für Progesteron zu erweitern. Eine bessere Identifizierung der Subgruppe jedoch, welche von einer Progesterontherapie in der Schwangerschaft profitiert, ist dringend erforderlich, weil dies auch die Rate an Übertherapien und unnötiger intrauteriner Exposition des Feten gegenüber hohen Progesterondosen reduzieren hilft.

■ **Schwangere mit Cerclage/Cerclagepessar sollten Progesteron erhalten.**

- ▶ 17-OHPC: EL 5, Empfehlungsgrad +/-
- ▶ Progesteron: EL 5, Empfehlungsgrad +/-

Nach den Ergebnissen einer Metaanalyse sind der medikamentöse (Progesteron) und der chirurgische (Cerclage) Interventionsansatz in der Hochrisikogruppe „Einlingsschwanger-

erschaft, vorangegangene Frühgeburt in der Anamnese, Zervixverkürzung in der jetzigen Schwangerschaft“ vergleichbar gut wirksam (77). Sollte es unter laufender Progesterontherapie im zweiten Trimester zu einer Zervixverkürzung vor 24+0 SSW kommen, ist eine ergänzende Cerclage in Betracht zu ziehen. Berghella et al. wiesen in dieser Konstellation zusätzliche positive Effekte für eine Kombinationstherapie aus 17-OHPC und Cerclage nach (92).

Liegt eine Indikation zur Cerclage vor, sollte eine zuvor begonnene Behandlung mit Progesteron aufgrund einer vorangegangenen Frühgeburt fortgesetzt werden (93). Inwieweit zusätzlich zu einem Pessar oder zu einer Cerclage grundsätzlich eine zusätzliche Therapie mit Progesteron zu besseren Ergebnissen führt, ist bislang in keiner Studie untersucht worden und kann daher zurzeit nicht empfohlen werden.

Die unterschiedlichen Behandlungsregime bei asymptomatischer Zervixverkürzung (Progesteron, Cerclage, Pessar) sowie die Kombination dieser Verfahren werden derzeit in prospektiven randomisierten Studien untersucht und verglichen.

■ **Eine medikamentöse Wehenhemmung (Betasymphomimetika, Atosiban, Magnesiumsulfat, Nifedipin, Indometacin, NO-Donatoren) ist in der Lage, bei vorzeitigen, muttermundwirksamen Wehen die Geburt in über 80 % der Fälle um mindestens 48 Stunden hinauszuschieben.**

- ▶ EL 1a, Empfehlungsgrad ++

In einer aktuellen systematischen Übersicht mit Netzwerk-Metaanalyse (95 randomisierte und kontrollierte Studien) wurden die Tokolytika hinsichtlich ihres Schwangerschaftsverlängernden Effekts für mindestens 48 Stunden, der Rate an RDS, der neonatalen Mortalität und der Frequenz maternaler Nebenwirkungen evaluiert. Im Vergleich zur Behand-

lung mit Placebo lag die Wahrscheinlichkeit für eine Verhinderung der Entbindung innerhalb von 48 Stunden am höchsten für Prostaglandin-inhibitoren (Odds Ratio 5,39; 95 % CI 2,14–12,34) gefolgt von Magnesiumsulfat (2,76; 95 % CI 1,58–4,94), Kalziumantagonisten (2,71; 95 % CI 1,17–5,91), Betasymphomimetika (2,41; 95 % CI 1,27–4,55) und dem Oxytocinantagonisten Atosiban (2,02; 95 % CI 1,10–3,80) (94). Indometacin und Kalziumantagonisten (Nifedipin) erwiesen sich als die Tokolytika der Wahl, am effektivsten zur Schwangerschaftsverlängerung war Indometacin, die niedrigste Rate maternaler Nebenwirkungen fand sich nach Indometacin und Atosiban, bezüglich der Häufigkeit an RDS und der neonatalen Mortalität schnitten Kalziumantagonisten am besten ab (94).

Die primären Ziele der Tokolyse, nämlich der In-utero-Transport in ein Perinatalzentrum und der Abschluss der medikamentösen Lungenreifung mit Glukokortikoiden, beides evidenzbasierte Maßnahmen zur Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität, können bei der Mehrzahl der Schwangeren erreicht werden.

Es sollte berücksichtigt werden, dass Betasymphomimetika im Vergleich zu Indometacin, Kalziumantagonisten und Atosiban die höchste Rate maternaler und fetaler Nebenwirkungen aufweisen (EL Ia, (95)).

Bisher liegen keine ausreichenden evidenzbasierten Daten zur Effizienz und zur Rate mütterlicher Nebenwirkungen der kombinierten Anwendung von Tokolytika (insbesondere Kombinationen mit Kalziumantagonisten, Atosiban und Indometacin) vor (96); allerdings sollte die Kombination von Betasymphomimetika mit Magnesiumsulfat im Hinblick auf das signifikant erhöhte Risiko schwerer maternaler Nebenwirkungen/Komplikationen (z. B. Lungenödem) unterbleiben (Evidenzlevel 1a, (97)).



## Tertiäre Prävention

■ **Ist bei drohender Frühgeburt vor 24+0 SSW eine neonatal-intensivmedizinische Maximaltherapie geplant („provisional care“ ab 22+0), sollte eine Induktion der Lungenreife erfolgen.**

► EL 2b, Empfehlungsgrad +

Die Entwicklung der fetalen Lunge befindet sich zwischen 22 und 26 SSW in der sogenannten kanalikulären Phase. Nach Ausbildung der Bronchioli beginnt die Differenzierung der alveolären Epithelien, die zunehmend dünner werden und damit den Gasaustausch mit den zu- und abführenden Kapillaren erleichtern. Biochemisch kann zu diesem Zeitpunkt bereits Surfactant in den Typ-2-Alveolarzellen nachgewiesen werden, der in die Lungenbläschen sezerniert wird. Diese Entwicklungsschritte können, wie experimentelle Untersuchungen gezeigt haben, durch Kortikosteroide beschleunigt werden (98).

Es liegen sechs Kohortenstudien vor, die den Einfluss einer Lungenreifeinduktion vor 26 SSW untersucht haben (99–104). Die OR lag bei 0,6 (CI 0,3–0,7) für die perinatale Mortalität nach Induktion der Lungenreife. Die größte dieser Studien wurde 2011 publiziert und basiert auf Daten des Neonatal Network in den USA. Hierbei wurden 4.924 Kinder im Alter von 18–22 Monaten nachuntersucht, die zwischen 22 und 25 SSW geboren worden waren. An dieser Untersuchung nahmen 23 Perinatalzentren teil. Tod oder Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung war signifikant niedriger in der Kortikosteroidgruppe für 23 SSW (OR 0,58; 95 % CI 0,42–0,80), 24 SSW (OR 0,62; 95 % CI 0,49–0,78) und 25 SSW (OR 0,61; 95 % CI 0,50–0,74), nicht jedoch für 22 SSW (OR 0,80; 95 % CI 0,29–12,21). Für letztere Gruppe konnte allerdings eine signifikante Reduktion des kombinierten Outcomes Tod/nekrotisierende Enterokolitis nachgewiesen werden (OR 0,55; 95 % CI 0,30–0,97).

Die Entwicklung der fetalen Lunge ist wie oben beschrieben ein Kontinuum. Ein Schwellenwert, ab dem eine Intervention nicht sinnvoll erscheint, ist im Moment nicht zu definieren. Eine Intervention mit dem Ziel einer neonatologisch-intensivmedizinischen Maximaltherapie unterhalb von 24+0 SSW erfordert einen informed consent zwischen betroffenen Eltern und dem betreuenden geburtshilflichen und neonatologischen Team. Wird diese Entscheidung getroffen, können frühgeborene Kinder jedoch nachweislich auch vor 24 SSW von einer Induktion der fetalen Lungenreife profitieren.

■ **Die wiederholte Induktion der Lungenreife vor 29 SSW 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 +/-

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand reduziert die wiederholte Induktion der Lungenreife die neonatale Morbidität ohne erkennbare Vorteile für die Entwicklung bis zum 5. Lebensjahr (105, 106). So konnten die Nachuntersuchungen des MACS-Trials keinen Unterschied für das primäre Studienziel „Tod oder Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung“ im Lebensalter von 5 Jahren nachweisen. Allerdings zeigte sich in einer Subgruppenanalyse der Kinder, die nach wiederholter Kortikosteroid-Applikation reif geboren wurden, eine signifikante Beeinträchtigung der neurosensorischen Entwicklung. Dieser Effekt war unabhängig von der Anzahl der Wiederholungszyklen. Allerdings war die Zahl der so betroffenen Kinder (N<5) gering (106).

Darüber hinaus haben tierexperimentelle Studien gezeigt, dass eine wiederholte Gabe von Kortikosteroiden

das fetale Wachstum reduziert und langfristig die Gehirnentwicklung, aber auch neuroendokrine Funktionen, den Blutdruck und den Glukosestoffwechsel beeinträchtigen kann (107).

Diese Beobachtungen müssen bei einer wiederholten Lungenreifeinduktion unbedingt ins Kalkül gezogen werden. Auch kommt eine kürzlich publizierte Analyse, die die verminderte neonatale Morbidität infolge einer wiederholten Lungenreifeinduktion mit den Gefahren für ein reduziertes fetales Wachstum verglich, zu dem Schluss, dass jenseits von 29 SSW die Nachteile einer Re-Induktion überwiegen (108). Vor diesem Hintergrund sollte eine einmalige Wiederholung der Lungenreifeinduktion bei erneut akutem Frühgeburtsrisiko nur vor 29 SSW erwogen werden.

□ **Kinder von Müttern, die 7 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 (105, 107, 109–116)

□ **Kinder von Müttern, die 7 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 (105, 109–113, 116, 117)

□ **Kinder von Müttern, die 7 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 Korrek-**

tur für das Schwangerschaftsalter nicht mehr signifikant.

► EL 1a (105, 110–117)

Kinder von Müttern, die 7 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 (105, 110, 115–117)

Kinder von Müttern, die 7 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 (105, 110, 117)

Kinder von Müttern, die 7 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 (105, 110, 117)

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

steroidgaben erhalten, haben keine geringere Inzidenz von „Tod oder beeinträchtigter neurologischer Entwicklung“ im Alter von 5 Jahren als nach einer einmaligen Lungenreifeinduktion.

► EL 1b (106)

Kinder von Müttern, die 7 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 (105, 110, 116)

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 Jahr 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 Unterschied zwischen Therapie- und Placebogruppe. In den Subgruppen 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 %) (118).

Im Jahr 2009 wurde ein Cochrane-Review zum Thema veröffentlicht (119). 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 (119). Bei einer „gross motor dysfunction“ ist beispielsweise ein Kind im Alter von 18 Monaten nicht in der Lage, einen kleinen Bauklotz zu greifen. Aufgrund dieser Datenlage wird die pränatale Magnesium-Applikation zur fetalen Neuroprotektion vom American College of Obstetricians and Gynecologists empfohlen (120, 121).

In den verschiedenen Studien wurden sehr unterschiedliche mittlere Dosen verabreicht; sie lagen zwischen 4 g und bis zu 50 g  $MgSO_4$ . Ein statistischer Effekt trat erst ab einer Gesamtdosis von 4 g Magnesiumsulfat auf, bei niedrigeren Dosen fand sich kein Unterschied zu Placebo (122). Die applizierte Gesamtdosis von Magnesium sollte im Hinblick auf die kindliche Mortalität Berücksichtigung finden (123). Bei einer Bolusinjektion von 4–6 g und einer Erhaltungsdosis von 1–2 g/Std. für maximal 12 Stunden ist mit keinen schwerwiegenden Neben-

wirkungen für Kind und Mutter zu rechnen. Sollte keine Frühgeburt eintreten, ist zu einem späteren Zeitpunkt ein erneuter Magnesiumzyklus möglich. Die „number needed to treat“ liegt vor 34 SSW bei 52 und vor 28 SSW bei 29 (122). Gemessen an der Inzidenz der Zerebralparese und der mit ihr verbundenen schweren gesundheitlichen Beeinträchtigung ist der Einsatz hochdosierter Magnesiumgaben vor 32 SSW gerechtfertigt.

■ **Spätes Abnabeln (>30 Sekunden) reduziert die Hirnblutungsrate bei frühgeborenen Kindern <32 SSW um bis zu 50 %.**

► EL1b, Empfehlungsgrad +

Seit 1980 wiesen mehrere Studien nach, dass durch spätes Abnabeln bei frühgeborenen Kindern die Inzidenz an Bluttransfusionen, die Notwendigkeit zur Flüssigkeitszufuhr, die Rate an Hirnblutungen und Sepsis reduziert werden kann (124–128). Allerdings wurden auch Polyzythämie, Hyperbilirubinämie und ein erhöhter Bedarf an Phototherapie beobachtet (129–132).

Aus diesem Grund wurde 2006 eine prospektiv randomisierte Studie initiiert: 72 Frauen mit Frühgeburt vor 32 SSW wurden in zwei Gruppen mit frühem (unmittelbar nach Entwicklung) oder spätem Abnabeln des Kindes (30–45 Sekunden nach Geburt) randomisiert. Hierbei zeigte sich eine signifikant verminderte Inzidenz an Hirnblutungen und Sepsis in der Gruppe der spät abgenabelten Kinder. Andere Variablen wie Bilirubin und transfundierte Blutmenge wiesen keine Unterschiede auf (128). Aufgrund dieser Daten empfiehlt die ACOG eine verzögerte Abnabelung (>30 Sekunden) bei allen Frühgeburten vor 32 SSW (133).

Wie eine kürzlich publizierte Metaanalyse, in die 12 randomisierte Studien einfließen, gezeigt hat, kann damit die Hirnblutungsrate um 38 % gesenkt werden (RR 0,62; 95 % CI 0,43–0,91) (134). Ergebnisse anderer

Studien legen nahe, dass mit einem 4-maligen Ausstreichen der Nabelschnur ähnliche Resultate erzielt werden können (135).

■ **Bei Schwangeren mit einem Blasensprung zwischen 34 und 37 SSW, bei denen keine Kolonisation mit Streptokokken B und keine Hinweise auf eine aufsteigende Infektion oder eine intrauterine Asphyxie vorliegen, ist ein abwartendes Vorgehen angezeigt.**

► EL1a, Empfehlungsgrad +

Im Rahmen des PPROMEXIL- und PPROMEXIL-2-Trials wurden über 700 Patientinnen mit einem Blasensprung zwischen 34 und 37 SSW rekrutiert (136, 137). 24 Stunden nach Blasensprung erhielten die Frauen entweder eine Geburtseinleitung oder wurden einem expektativen Management zugeordnet. Bei expektativem Vorgehen lag die Rate an neonataler Sepsis bei 4,1 %, bei aktivem Vorgehen (Geburtseinleitung) bei 2,6 % (RR 0,64; 95 % CI 0,25–1,63), an RDS bei 6,3 % gegenüber 7,8 % (RR 1,25; 95 % CI 0,67–2,31). Die Inzidenz der Sectio caesarea lag bei 14 % bzw. 13 % (RR 0,98, 95 % CI 0,64–1,50). Wurde allerdings eine Kolonisation mit B-Streptokokken diagnostiziert, war die Inzidenz an early onset Sepsis bei den betroffenen Neonaten signifikant erhöht (15,2 vs. 1,8 %; P=0,04) (138).

Eine Metaanalyse, die sieben weitere Studien einschloss, konnte keine Unterschiede in der Inzidenz an neonataler Sepsis, RDS und Sectio caesarea zwischen den Gruppen Geburtseinleitung vs. abwartendes Vorgehen finden (139–145). Eine ökonomische Analyse ergab, dass die Kosten für Mutter und Kind in der Gruppe mit Geburtseinleitung höher lagen als bei expektativem Vorgehen (8.094 Euro vs. 7.340 Euro; Differenz 754 Euro, 95 % CI –335 bis 1.802 Euro) (146).

## Literatur

bei den Autoren oder bei der Internet-Version dieses Beitrags unter [www.frauenarzt.de](http://www.frauenarzt.de)

### Interessenkonflikte

HM gab an, dass Interessenkonflikte in dem Bereich: Fortbildungen bestehen. RB gab an, dass Interessenkonflikte in den Bereichen: Verbindungen zu Unternehmen, Autorentätigkeiten und Fortbildungen/Kongresse bestehen. WR gab an, dass Interessenkonflikte in den Bereichen: Fortbildungen und Kongresse bestehen. IM gab an, dass Interessenkonflikte in den Bereichen: Verbindungen zu Unternehmen, Fortbildungen, Autoren- und Gutachtertätigkeiten bestehen. HA gab an, dass Interessenkonflikte in den Bereichen: Gutachtertätigkeiten, wissenschaftliche Tätigkeiten, Fortbildung und Kongresse bestehen. Alle übrigen Autoren erklärten, dass keine Interessenkonflikte vorliegen. Die exakten Details können bei der Schriftleitung der DGGG e.V. eingesehen werden ([redaktion@dggg.de](mailto:redaktion@dggg.de)).

### Für die Autoren



**Prof. Dr. med.  
Richard Berger**

Marienhaus Klinikum St. Elisabeth  
Klinik für Gynäkologie und  
Geburtshilfe  
Friedrich-Ebert-Str. 59  
56564 Neuwied  
[richard.berger@marienhaus.de](mailto:richard.berger@marienhaus.de)



**PD Dr. med.  
Holger Maul**

Kath. Marienkrankenhaus Hamburg  
Frauenklinik  
Alfredstr. 9  
22087 Hamburg  
[maul.frauen@marienkrankenhaus.org](mailto:maul.frauen@marienkrankenhaus.org)