

Klinisches Management bei vorzeitiger Wehentätigkeit

I. Schmitz¹, N. Uhlig¹, U. Köhler¹

Zusammenfassung

Frühgeburtlichkeit ist noch immer einer der Hauptgründe für perinatale Morbidität und Mortalität. Trotz vieler medizinischer Fortschritte ist die Frühgeburtenrate in Deutschland über Jahre stabil bei etwa acht Prozent geblieben [1]. Eine Tokolyse (medikamentöse Wehenhemmung) dient dem Zeitgewinn zur Durchführung der Lungenreifeinduktion sowie zum in-utero-Transfer in ein Perinatalzentrum und sollte nach 48 Stunden beendet werden. Mittel der Wahl sind Nifedipin, Atosiban und Indometacin. Neben dem Hinauszögern der Frühgeburt ist die optimale Betreuung bei nicht aufzuhaltender vorzeitiger Wehentätigkeit ein entscheidender Punkt in der stationären Behandlung von Schwangeren. Insbesondere das exakte Timing der Lungenreifeinduktion unter 34+0 Schwangerschaftswochen (SSW) ist essenziell zur Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität. Während bei maternalen Indikationen wie Hypertension die Entscheidung zur Lungenreifeinduktion in 62 Prozent der Fälle zeitgerecht gestellt wird, erfolgt das richtige Timing bei vorzeitiger Wehentätigkeit nur in 36 Prozent der Fälle. Wird die Lungenreifeinduktion zu frühzeitig begonnen und die Frühgeburt bleibt zunächst aus, erlischt der Vorteil der Reduktion des Respiratory Distress Syndrom (RDS) und bei extrem Frühgeborenen unter 28 SSW kann es sogar zu vermehrten Hirnblutungen kommen [2]. Dieser Artikel thematisiert das Management an unserer Klinik (Perinatal-

zentrum Level I, circa 1.600 Geburten pro Jahr) bei drohender Frühgeburt durch vorzeitige Wehentätigkeit und nicht aufzuhaltenden Geburtsbestrebungen und orientiert sich an der im Februar 2019 aktualisierten AWMF-Leitlinie [1]. Zur besseren Übersicht wird der Sachverhalt beschränkt auf Einlingsschwangerschaften in Schädellage ohne vorzeitigen Blasensprung ab Erreichen der Lebensfähigkeit (24+0 SSW).

Definition der Frühgeburt

Die Reife von Kindern wird anhand der Schwangerschaftswochen definiert und begrenzt die Frühgeburtlichkeit auf die Zeitspanne von der 24+0 bis zur 36+6 SSW. Für dieses Schwangerschaftsalter ist das Management bei Geburtsbestrebungen klar festgelegt. Kinder mit einem Alter von 22+0 bis 23+6 SSW befinden sich an der Grenze der Lebensfähigkeit und bei drohender Frühgeburt sollte in einem interdisziplinären Gespräch mit den Kindseltern über das weitere Vorgehen entschieden werden. Bei Entschluss zur maximalen neonatologischen Intensivtherapie ist eine Lungenreifeinduktion unter Tokolyse durchzuführen [1].

Ätiologie

Die Ätiologie der spontanen, nicht medizinisch induzierten Frühgeburtsbestrebungen ist multifaktoriell und nicht vollständig geklärt. Risikokonstellationen, wie eine vaginale, aufsteigende Infektion oder deziduale Blutungen, münden in einem „common pathway“ von Signalkaskaden, die eine vorzeitige Wehentätigkeit auslösen. Der Einsatz der Tokolyse behebt damit nicht die Ursache der drohenden Frühgeburt, sondern lindert im besten Falle die kontraktiven Symptome, um so die

Durchführung der Lungenreifeinduktion zu ermöglichen [1].

Diagnostik

Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit stellen sich mit unterschiedlich ausgeprägter Symptomatik vor. Das Spektrum reicht von klassischen, regelmäßig undulierenden Wehenschmerzen oder ein „Druckgefühl nach unten“ bis hin zur asymptomatischen Patientin mit dem Zufallsbefund einer Zervixlängenverkürzung. Neben einer gezielten Anamnese und klinischen Untersuchung werden bei Vorstellung fetale Herzfrequenz und Wehentätigkeit im CTG abgeleitet. Ergeben sich Hinweise auf eine vorzeitige Wehentätigkeit, schließt sich die weiterführende Untersuchung durch sterile vaginale SpekulumEinstellung (Beurteilung des Muttermund-Befundes) und bei unter 34+0 SSW die sonografische transvaginale Zervixlängenmessung an. Ab einem Schwangerschaftsalter von 34+0 SSW werden Frühgeburtsbestrebungen nicht mehr hinausgezögert.

Eine medikamentöse Wehenhemmung ist in der Lage, bei vorzeitigen muttermundwirksamen Wehen die Geburt in 75 bis 93 Prozent der Fälle um 48 Stunden und in 62 bis 78 Prozent sogar um sieben Tage zu verzögern, um das Durchführen der Lungenreifeinduktion sowie den in-utero-Transfer des Kindes in ein Perinatalzentrum Level I oder II zu ermöglichen. Daher ist das Ziel der diagnostischen Maßnahmen, die Patientinnen mit einem hohen Frühgeburtsrisiko unter 34+0 SSW zu identifizieren, um bei ihnen die Lungenreifeinduktion durchzuführen. Frauen mit einer sonografischen Zervixlänge \geq 30 mm beziehungsweise einer Verkürzung auf bis zu 15 mm mit negativem Bio-

¹ St. Georg Klinikum Leipzig gGmbH, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

marker-Test (siehe unten) weisen ein niedriges Frühgeburtsrisiko innerhalb der nächsten sieben Tage von unter zwei Prozent auf und bedürfen lediglich einer stationären oder ambulanten Observation [1].

Transvaginale Zervixlängenmessung

Eine verkürzte, transvaginal sonografisch gemessene Zervixlänge bei einer symptomatischen Schwangeren unter 34 SSW ist prädiktiv für eine Frühgeburt. Bei normal langer Zervix ist aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes eine zeitnahe Frühgeburt unwahrscheinlich. Im Durchschnitt beträgt die Zervixlänge bei Einlingschwangerschaften zwischen der 22. bis 32. SSW 40 mm, über der 32. SSW circa 35 mm. Eine Länge von unter 25 mm gilt in weniger als 34+0 SSW als verkürzt, wobei weiter unterschieden wird zwischen <15 mm und 15 bis 30 mm. Die Zervix sollte in ihrer gesamten Längsachse mit einer ausreichenden Bildvergrößerung abgebildet werden. Die Länge wird durch eine geradlinige Verbindung zwischen äußerem und innerem Muttermund ermittelt (Abb. 1). Es sollten mindestens drei Messungen erfolgen. Ausschlaggebend für die spätere Therapieentscheidung ist die kürzeste Distanz [1].

Biomarker-Tests

Biomarker wie fFN (fetales Fibronectin), PAMG-1 (Placental α -microglobulin-1) und IGFBP-1 (phosphorylierte Form von insulin-like growth factor binding protein 1) werden aus dem zervikovaginalen Sekret bestimmt und können bei einer symptomatischen Schwangeren mit Zervixverkürzung die Therapieentscheidung erleichtern, da sie aufgrund ihres hohen negativ prädiktiven Wertes (93,3 bis 98,7 Prozent) eine drohende Frühgeburt in den nächsten sieben Tagen mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen und somit eine unnö-

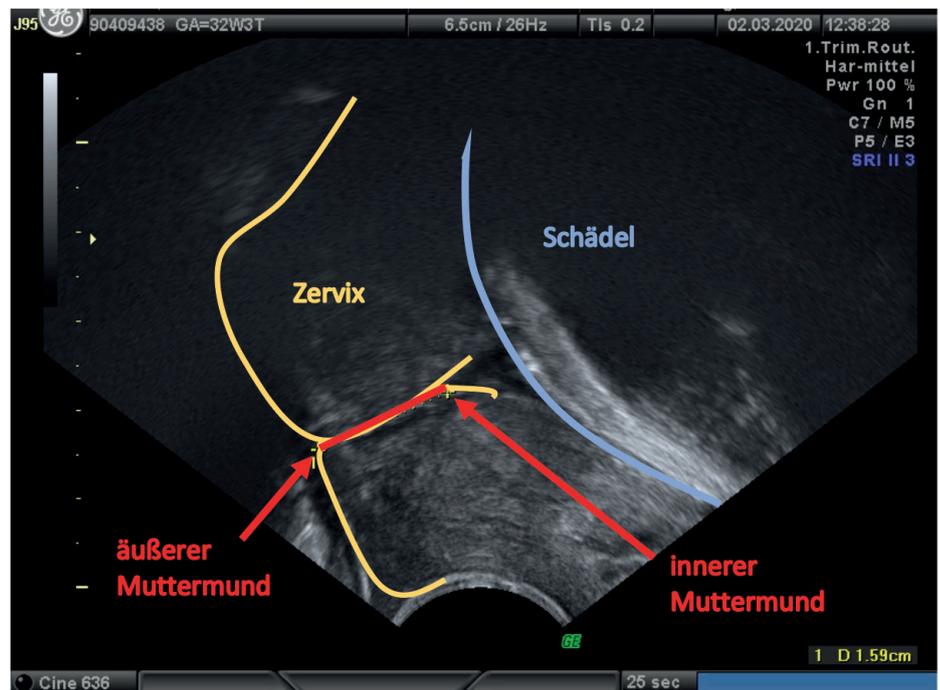


Abb. 1: Verkürzung der Zervixlänge in der 33. SSW auf 15,9 mm. Innerer und äußerer Muttermund bilden die Begrenzungspunkte für die Zervixlängenmessung.

tige Therapie verhindern können. Es ergibt sich der in Abb. 2 dargestellte Diagnostikpfad [1].

Therapie

Bei niedrigem Frühgeburtsrisiko ist ein observatives Vorgehen angezeigt, gegebenenfalls im stationären Setting

mit sonografischer Kontrolle im Verlauf. Infektionen des Genitaltraktes oder im Urin sollten stets antibiogrammgerecht behandelt werden, da sie als Auslöser in Betracht kommen. Eine Vermeidung der Frühgeburt durch Bettruhe ist bei spärlicher Datenlage bisher nicht nachgewiesen worden und sollte zugunsten

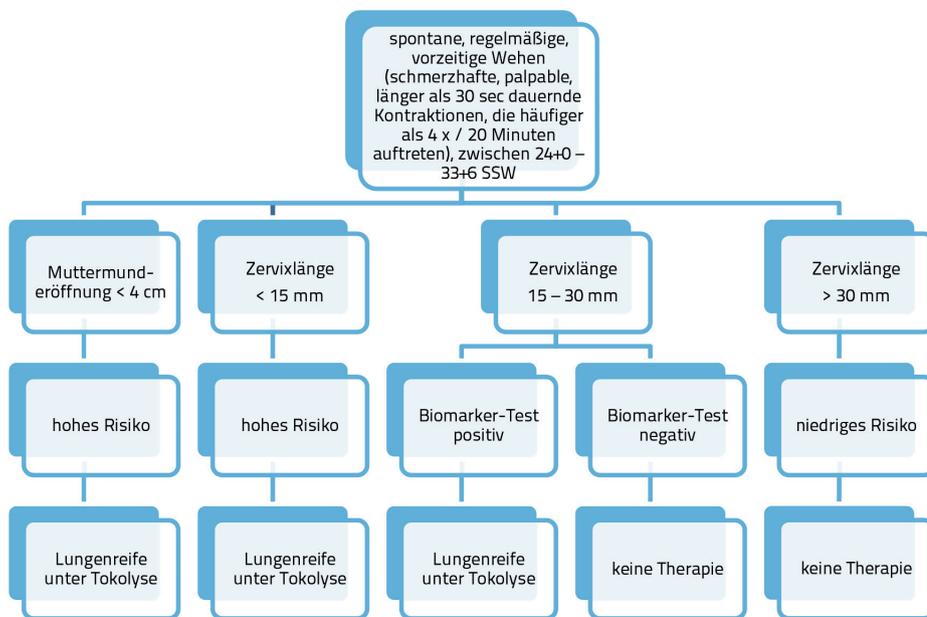


Abb. 2: Diagnostikpfad und Vorgehen bei vorzeitiger Wehentätigkeit (24+0 bis 33+6 SSW) [1].

der Thromboseprophylaxe vermieden werden. Es wird jedoch auch darauf hingewiesen, dass in Einzelfällen, wie bei einem Fruchtblasenprolaps, eine weitgehende Immobilisierung durchaus sinnvoll erscheint [1].

Lungenreifeinduktion

Bei Indikation zur Lungenreifeinduktion werden zweimal 12 mg Betamethason (Celestan®) intramuskulär im Abstand von 24 Stunden appliziert, alternativ ist die Gabe von Dexamethason viermal 6 mg i. m. alle zwölf Stunden möglich. Entgegen früherer Bestrebungen einer „Schnellreifung“ sollte das Zeitintervall von 24 Stunden nicht auf zwölf Stunden verkürzt werden, da dies zu einer deutlichen Risikoerhöhung beim Neugeborenen für eine postpartale nekrotisierende Enterokolitis führt [1]. Die fetale Morbidität und Mortalität werden in der Zeitspanne von 24 Stunden bis sieben Tage nach der ersten Steroidapplikation nachweislich gesenkt. Es kommt zu einer beschleunigten Entwicklung von Typ-1 und Typ-2 Pneumozysten, was unter anderem die Surfactant-Produktion steigert und so das Auftreten eines RDS deutlich vermindert. Aber auch die fetale Mortalität,

interventrikuläre Hämorrhagien und nekrotisierende Enterkolitiden werden um etwa 50 Prozent gesenkt. Nach sechs Tagen hat die Surfactant-Produktion wieder den Ausgangszustand erreicht und es ergibt sich kein weiterer Vorteil der Steroid-Gabe. Wie anfangs erwähnt, werden die Entscheidungen zur Lungenreifeinduktion nur in etwa 36 Prozent der Fälle zum optimalen Zeitpunkt getroffen. Meist ist die Indikationsstellung verfrüht oder zu großzünftig und die Geburt bleibt vorerst aus. Eine Wiederholung der Steroid-Gabe ist als sogenannte „Rescue-Gabe“ unter strenger Abwägung möglich bei Durch-

Tab. 1: Kontraindikationen zur Tokolyse [1].

Kontraindikationen zur Tokolyse

- Intrauterine Infektion
- wegen Fehlbildung nicht überlebensfähiger Fet
- Intrauteriner Fruchttod
- Mütterliche Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung (z. B. schwere Präeklampsie, hämodynamisch wirksame Blutung)
- Kindliche Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung (V. a. Hypoxie im CTG, vorzeitige Plazentalösung)
- < 22+0 SSW, > 33+6 SSW
- MM-Eröffnung \geq 4 cm
- Substanzspezifische Kontraindikationen der Tokolytika

führung der ersten Lungenreifeinduktion vor mehr als sieben Tagen und einem Schwangerschaftsalter unter 29+0 SSW. Andernfalls überwiegen negative Effekte, wie ein zu geringes Geburtsgewicht bis hin zu neuro-sensomotorischen Entwicklungsstörungen, sollten die Kinder nach zweifacher Lungenreifeinduktion reif geboren werden [3].

Progesteron

Aufgrund von uneinheitlichen Studienergebnissen wird derzeit eine Progesteron-Gabe zur „Ruhigstellung“ des Uterus im Anschluss an die durchgeführte Tokolyse nicht mehr empfohlen [1].

Tokolytika

Bei Entschluss zur Tokolyse stehen folgende Substanzen zur Auswahl:

- Oxytocin-Rezeptorantagonist (Atosiban),
- Kalzium-Antagonist (Nifedipin),
- Cyclooxygenase-Inhibitor (Indometacin),
- Betasympathomimetika (Fenoterol),
- NO-Donoren (Nitroglycerin),
- Magnesiumsulfat.

Kontraindikationen zur Tokolyse sind in Tab. 1 zusammengefasst und beschreiben Situationen, in denen ein Aufhalten der Geburtsbestrebungen entweder nicht sinnvoll oder gar gefährlich für Mutter und/oder Kind sein könnte [1].

In Deutschland zugelassen sind lediglich Fenoterol und Atosiban. Bei den übrigen Präparaten besteht ein Off-label-Einsatz, über den die Patientin sorgfältig zu informieren ist [1]. Magnesiumsulfat wird bei kontroverser Datenlage nicht mehr als Tokolytikum empfohlen, ist jedoch zur fetalen Neuroprotektion bei kurz bevorstehender Entbindung unter der 32. SSW im Gespräch [1]. Aufgrund von teils schweren maternalen (Herzrhythmusstörungen, Lungenödem) und fetalen Nebenwirkungen sollten auch Betasympathomimetika als kontinuierliche Tokolyse nicht mehr zum Einsatz kommen, werden jedoch in Form von Bolus-Tokolyse mit reduzierter maternaler Komplikationsrate weiterverwendet. Nebenwirkungsärmer und nachweislich effizient sind die Tokolyse mit Atosiban, Nifedipin und Indometacin. Eine klare First-Line-Therapieempfehlung wird in der aktuellen AWMF-Leitlinie nicht gegeben [1]. Eine Kombination von Tokolytika ermöglicht keine effektivere Schwangerschaftsverlängerung, erhöht jedoch die Rate an maternalen Nebenwirkungen und sollte daher unterlassen werden. Ebenso ist eine Erhaltungstokolyse über 48 Stunden hinaus in der Regel zu vermeiden, da nachweislich keine Senkung der Frühgeburtenrate oder der neonatalen Morbidität und Mortalität zu erwarten ist [1].

Kalziumantagonist: Nifedipin

Nifedipin vermindert die uterine Kontraktilität durch Hemmung des Kalziumeinstroms in die Muskelzelle und dessen intrazelluläre Freisetzung [4]. International gilt es in mehreren Guidelines als First-Line-Tokolytikum aufgrund seiner nachweislich hohen Effektivität bezüglich der Schwangerschaftsverlängerung bei im Vergleich zu Betasympathomimetika geringerer maternaler Nebenwirkungsrate [5]. Zudem wird die neonatale Morbidität (RDS, nekrotisierende Enterokolitis, intravenen-

trikuläre Blutungen) reduziert [4]. Relevante fetale Nebenwirkungen sind bei Einsatz von Kalziumkanalblockern nicht bekannt [5]. Dosisabhängig können maternale Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Flush, Tachykardie und Hypotension, auftreten. Selten (0,9 Prozent) kommt es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie einer ausgeprägten Hypotonie, die jedoch in weniger als 0,5 Prozent der Fälle einen Therapieabbruch bedingt. Zu den weiteren Vorteilen des Nifedipins gehört die für Patientin und Arzt angenehme Durchführung durch orale Applikation [5].

Oxytocin-Rezeptorantagonist:

Atosiban

Die intrazelluläre, Oxytocin-vermittelte Kalziumfreisetzung der Muskelzelle wird durch Bindung des Antagonisten Atosiban an den Oxytocin-Rezeptor gehemmt [4]. Appliziert wird Atosiban als kontinuierliche intravenöse Gabe [5]. Aufgrund seiner vergleichbaren Effizienz zu Betasympathomimetika und Nifedipin bei gleichzeitig geringer Nebenwirkungsrate von unter einem Prozent erscheint das für die Tokolyse zugelassene Atosiban optimal. Signifikant höhere Arzneimittelkosten schränken jedoch den Einsatz stark ein. Atosiban sollte bei Kontraindikationen für Nifedipin und Indometacin beziehungsweise belasteter kardiovaskulärer und metabolischer Anamnese der Schwangeren als Mittel der Wahl in Erwägung gezogen werden [1].

Prostaglandinsynthesehemmer:

Indometacin

Unspezifische Cyclooxygenase-Inhibitoren, wie das Indometacin, weisen eine hohe tokolytische Effizienz auf, sind aber in der Anwendung aufgrund von relevanten fetalen Nebenwirkungen, wie dem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli oder Ausbildung eines Oligo- bis Anhydramnions, auf den Einsatz unter der 32.

SSW für 48 Stunden beschränkt [1]. Da beim Feten, auch unter Beachtung der Indikations-Einschränkungen, das Risiko für intraventrikuläre Blutungen, nekrotisierende Enterokolitis und periventrikuläre Leukomalazie erhöht ist, sollte der Kinderarzt über den Einsatz informiert werden [5]. Unter Beachtung der Kontraindikationen bei gastrointestinalen Ulzera, Asthma bronchiale und koronaren Herzerkrankungen sind die maternalen Nebenwirkungen eher gering [4]. Indometacin kann als Tokolytikum oral oder rektal verabreicht werden. Begleitend sollten sonografische Fruchtwassermengenkontrollen vor und nach Therapieende erfolgen [1].

NO-Donoren: Nitroglycerin

Nitroglycerin wird transdermal appliziert und bietet eine in der Handhabung einfache und kostengünstige Form der Tokolyse [5]. Das freigesetzte Stickstoffmonoxid bewirkt durch eine vermehrte cGMP-Synthese den Kalziumefflux aus der glatten Muskelzelle, der die Relaxation herbeiführt [4]. Im Vergleich zu Betasympathomimetika konnte in einer Meta-Analyse (13 Studien) eine signifikante Verminderung der Frühgeburtenrate bewiesen werden. Klassische maternale Nebenwirkungen sind Hypotension [5] sowie der Nitratkopfschmerz, der bei bis zu zwei Drittel der Schwangeren auftreten kann [1]. Fetale Nebenwirkungen werden nicht beschrieben [4]. International werden die Studienergebnisse jedoch als inadäquat bewertet und daher NO-Donoren nicht als Tokolytikum empfohlen [5].

Geburtsmodus

Bei nicht aufzuhaltender Frühgeburt ist unabhängig vom Lungenreifestatus die Entbindung anzustreben. Bezüglich des Geburtsmodus (Spontan versus Sectio caesarea) ist die Datenlage unzureichend und wird kontrovers diskutiert. Randomisierte prospektive Studien wurden vorzeitig beendet und Ergeb-

nisse aus Kohortenstudien sind sehr heterogen. Teilweise wird eine Reduktion der neonatalen Mortalität durch Schnittentbindung beschrieben, andere Studien sehen keinen Vorteil gegenüber der vaginalen Entbindung. In Diskussion stehen unter anderem eine Reduktion der Hirnblutungsrate bei einem Geburtsgewicht unter 1.500 g bei Entbindung via Sectio caesarea. Demgegenüber sind die kurz- und langfristigen Folgen für die Mutter sowie die Auswirkungen auf Folgeschwangerschaften zu bedenken. Das Risiko für Plazentastörungen, Uterusruptur, Tot- und Frühgeburt nimmt mit der Anzahl der Kaiserschnitte zu. Daher existiert keine allgemein akzeptierte Empfehlung und das Prozedere muss individuell unter Berücksichtigung der Gesamtkonstellation (zum Beispiel Schätzwert, Geburtsfortschritt, Wunsch der Mutter) entschieden werden. Prinzipiell kann eine Sectio unter der 30. SSW erwogen

werden. In Kohortenstudien waren vaginale Entbindungsversuche in der 24+0 bis 27+6 SSW zu 84,8 Prozent beziehungsweise in der 28+0 bis 31+6 SSW zu 84,3 Prozent erfolgreich [1]. Wird der Spontanpartus angestrebt, sollte bei unbekanntem oder positivem B-Streptokokkenstatus im Scheidenmilieu der Schwangeren subpartial eine intravenöse Antibiotikagabe zur Vermeidung von schweren neonatalen Infektionen erfolgen. Mittel der Wahl sind Penicillin G, gefolgt von Ampicillin beziehungsweise Cephalosporinen bei Penicillinallergie [1]. Vakuumentbindungen sollten aufgrund des erhöhten Hirnblutungsrisikos nicht unter der 34+0 SSW durchgeführt werden [1]. Spätes Abnabeln (nach über 30 Sekunden) scheint die Hirnblutungsrate durch Vermeidung einer arteriellen Hypotension zu senken [1]. Auf ein alternatives, mehrmaliges Ausstreichen der Nabelschnur sollte jedoch bei Kindern unter

28 SSW verzichtet werden, da eine 2019 veröffentlichte, prospektiv randomisierte Multicenter-Studie eine signifikante Erhöhung von schweren Hirnblutungen, möglicherweise durch abrupte Druckerhöhung in der A. carotis, nachweisen konnte [1].

Die Betreuung und Beratung der Schwangeren bei drohender sowie nicht aufzuhaltender Frühgeburt sollte in enger Zusammenarbeit mit den Neonatologen erfolgen. Bei Entbindung unter 35+0 SSW sind sie zur Geburt anwesend und übernehmen die Erstversorgung des Neugeborenen [1]. ■

Literatur bei den Autoren

Interessenkonflikte: keine

Korrespondierende Autorin:

Isabell Schmitz

St. Georg Klinikum Leipzig gGmbH
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Delitzscher Straße 141, 04129 Leipzig
E-Mail: isabell.schmitz@sanktgeorg.de