

Diagnose, Behandlung, Prävention

Intrauterine Wachstumsrestriktion – Teil 2

Der erste Teil des Artikels zur intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUWR) behandelte die Definitionen und diagnostischen Kriterien sowie die Screening-Methoden der IUWR. (s. Ausgabe 5/Oktober 2014 von info@gynäkologie) Im zweiten Teil wird auf die Diagnosestellung, die Behandlungsmöglichkeiten und die Prävention eingegangen.



Dr. med. Gero Drack MPH
St. Gallen

La première partie de cet article (cf. info@gynäkologie, No 5, octobre 2014) traitait la définition du retard de croissance intra-utérine (RCIU) (angl. IUGR, all. IUWR), les critères diagnostiques et les méthodes de dépistage. La deuxième partie passe en revue les procédés qui permettent d'établir le diagnostic, les possibilités thérapeutiques ainsi que la prévention.

Diagnosestellung

Besonders aussagekräftig ist eine Verlaufsbeobachtung, vor allem des Abdomenumfangs. Eine Zunahme von < 10 mm innerhalb von 14 Tagen hat eine FNR von nur 15% (1).

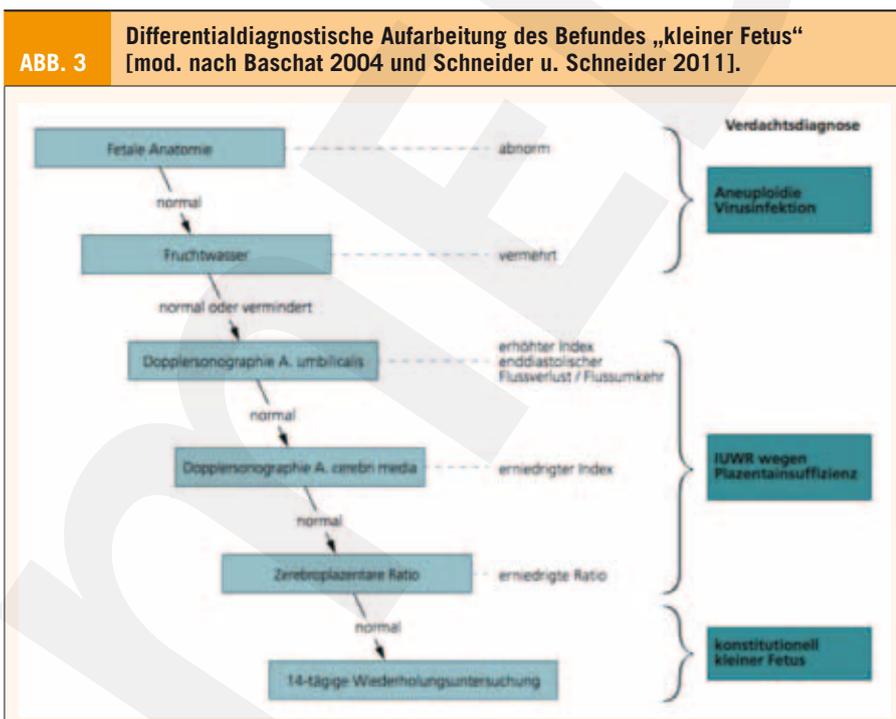
Das weitere Vorgehen nach der Erhebung der Verdachtsdiagnose auf eine SGA oder auf eine IUWR beinhaltet (vgl. Abb. 3): minutiöse Sonographie der fetalen Anatomie, Suche nach Infekten (CMV, Herpes, ev. Toxoplasmose; initial serologisch, danach ev. gezielte DNA-Analyse im Fruchtwasser), fetale Karyotypisierung (AC mit schneller Aufarbeitung), Abklärung auf Antiphospholipid-

syndrom (APS mittels Lupus Antikoagulans, Anticardiolipin-AK, β -2-Glykoprotein). Eine Abklärung auf hereditäre Thrombophilien wird mangels Assoziation zur IUWR nicht empfohlen (7, 18).

Die Dopplersonographie ist das Hauptinstrument zur differentialdiagnostischen Abgrenzung der plazentar bedingten Formen von anderen Formen der IUWR (vgl. Abb. 3). Die Kombination von Biometrie und Doppler-Sonographie von A. umbilicalis (Nabelschnurarterie, NSA) und A. cerebri media (ACM) stellt die zuverlässigste Methode zur Erfassung des IUWR-Feten dar, auch im Falle eines normalen Flussmusters in der NSA (19). Die Untersuchung allein der NSA ist in dieser Situation ungenügend. Für das Monitoring und die Entscheidungen zur Entbindung von IUWR-Feten allerdings sind – soweit nicht das CTG zur Intervention veranlasst – bis ca. 32–34 SSW die Perfusionsbefunde der NSA, allenfalls im Verbund mit dem D. venosus (DV), massgebend. Die Aussagekraft der Dopplersonographie der ACM vor 32 SSW ist eingeschränkt (4).

Bis zum Auftreten eines enddiastolischen Blockes oder eines Umkehrflusses in der NSA sind 50% (bis 70%) der Plazenta obliteriert bzw. embolisiert (18). Eine negative a-Welle im DV ist Zeichen kardialer Instabilität, unabhängig vom Gestationsalter. Jeder Tag des Zuwartens verdoppelt das Risiko eines intrauterinen Todes, und ein intrauterines Überleben einer Woche ist unwahrscheinlich (18).

Bei nach 32 SSW entdeckten SGA-Feten mit normaler Pulsatilität der NSA ist eine verstärkte Perfusion der ACM (brain-sparing effect) mit einer Zunahme von Notfall-sectiones, neonataler metabolischer Azidosen und NICU-Aufnahmen assoziiert. Bei einem solchen Befund ist deshalb spätestens ab 37 SSW die Entbindung zu erwägen (4). Eine verminderte Pulsatilität ist im Terminbereich bei rund 20% aller Feten zu finden und in ihrer prognostischen Bedeutung deshalb nicht klar (1).



Im Übrigen muss für das vertiefte Studium der Dopplersonographie in der Diagnostik und im Monitoring des IUWR-Feten auf die Fachbücher und die weitere Literatur verwiesen werden.

Behandlung: Monitoring und Geburtsmanagement

Generell zum Monitoring des IUWR-Feten:

Für die plazentar bedingte IUWR beschränken sich die präpartalen therapeutischen Optionen auf ein adäquates Monitoring und die Wahl des bestmöglichen Zeitpunktes der Entbindung.

Betruhe der Schwangeren bietet dem Kind keinen Vorteil, so dass sich eine Hospitalisation erst aus organisatorischen Gründen bei einer (mehrfach) täglichen Untersuchung des Feten rechtfertigen lässt, d.h. in der Regel mit Auftreten eines enddiastolischen Blocks, bei anderen Hinweisen auf eine Verschlechterung des kindlichen Zustands oder aus mütterlicher Indikation (z.B. Präeklampsie); empfohlen ist indes eine rechtzeitige Freistellung von Berufsarbeit zur Stressreduktion (20).

Keiner der in der Vergangenheit geprüften Therapieansätze wie direkte oder indirekte Nahrungszusätze, O₂-Gabe oder Methoden zur Verbesserung der Plazentaperfusion mit ASS, Heparin, Vasodilatoren oder Hämodilution hielten einer Überprüfung stand (1).

Eine progrediente Verschlechterung der fetalen Versorgung drückt sich in einer sequentiell auftretenden Abnormität bei den Überwachungsparametern aus. Dies beginnt in der Regel mit pathologischen Dopplerwerten, zuerst in der NSA und bei zunehmender Hypoxie in der ACM. Bald kommt es zur Oligurie mit einem Oligohydramnion. Bei weiterer Verschlechterung des metabolischen Zustandes des Feten führt die myokardiale Dekompensation zu einer scheinbaren Normalisierung der Widerstandsindices in der ACM, fast gleichzeitig auch zu einer Durchflussstauung im rechten Vorhof mit konsekutiver Flussbehinderung in diversen abdominalen und thorakokraniellen präkordialen Venen und präfokal zu einer Herzdilatation mit holosystolischer Trikuspidalinsuffizienz (19). Das Fehlen oder die Umkehr der a-Welle im DV ist Ausdruck der fetalen Azidose. Die Sonographie des DV wird deshalb auch als „akuter fetaler Test“ angesehen, im Gegensatz zu den Doppleruntersuchungen der Arterien. Es besteht eine Assoziation zur perinatalen Mortalität unabhängig vom GA (10,21). Die am häufigsten verwendeten qualitativen Doppler-sonographischen Parameter dieser Phase sind der nicht mehr erkennbare oder gar umgekehrte Blutfluss im DV während der Vorhofsystole (fehlende oder sog. negative a-Welle) sowie Pulsationen in der V. umbilicalis. In diesem fortgeschrittenen Stadium finden sich als Folge der Azidose Veränderungen des fetalen Verhaltens mit Abnahme der Bewegungsaktivität bis hin zum Muskeltonusverlust des Feten und Auffälligkeiten im CTG (19,22).

Einige Autoren betonen, dass keine Konstanz in dieser Sequenz besteht und dass deshalb die Überwachung eines intrauterin gefährdeten IUWR-Fetus mittels paralleler Anwendung diverser Testmethoden vorzunehmen ist. Dies bedeutet, dass CTG (als NST, auch mit computerbasierter Analyse), Doppler-Sonographie und die FW-Messung nebeneinander vorzunehmen sind, ev. kombiniert in Form eines Biophysikalischen Profils (6, 10). Der Oxytozinbelastungstest gilt wegen seiner hohen FPR (ca. 2/3) und wegen beschriebener Komplikationen als obsolet (22). Erst durch den Einbezug der Dopplersonographie ins antepartale Monitoring gelang es die perinatale Mortalität signifikant zu senken (1).

Kontroll-Intervalle:

Die fetale Biometrie ist (ein- bis) zweiwöchentlich angezeigt. Bei den Dopplerkontrollen reichen wöchentliche Intervalle aus, solange in der NSA ein enddiastolischer Fluss erkennbar ist und stabil bleibt; ergänzend sind pro Woche zwei CTG's, ev. BPP, vorzunehmen. Treten neben der IUWR weitere Gefährdungszeichen auf wie Oligohydramnion, Präeklampsie, Verlangsamung des Wachstums oder Verschlechterung der Dopplerparameter, so empfiehlt sich die zweimalige Durchführung eines BPP pro Woche. Bei enddiastolischen Block oder Umkehrfluss in der NSA bedarf es täglicher oder täglich mehrfacher CTG- und Dopplerkontrollen (18).

Spezielle Massnahmen bei früher IUWR:

Die Gabe von Glukokortikoiden zur Lungenreifungsinduktion bei IUWR-Feten ist zwar nicht unumstritten, wird aber bei sich abzeichnender Indikation zur Entbindung vor 34+0 SSW (RCOG bis 35+6 SSW) in Form eines einmaligen Zyklus von den Fachgesellschaften klar befürwortet (4,7,18). Häufig kommt es nach der Glukokortikoidgabe zur vorübergehenden Besserung der Dopplerparameter. Es scheint, dass Feten ohne dieses Phänomen die insgesamt schlechtere Prognose haben (18).

Spezielle Massnahmen bei später IUWR („late flattening“):

Empfehlungen stützen sich vor allem auf Expertenmeinungen, Studien dazu sind im Gang (10).

In einem holländischen RCT (DIGITAT) wurde bei Verdacht auf IUWR mit normalen oder abnormen Dopplerbefunden bei 36–41 SSW mit den Optionen Einleitung oder beobachtendes Zuwarten kein Unterschied hinsichtlich der gewählten neonatalen Parameter sowie der operativen Interventionsrate gefunden (23). Auch in einer Nachuntersuchung nach 2 Jahren fanden sich keine Unterschiede (24). Die Autoren kamen zum Schluss, dass beobachtendes Zuwarten als Option vertretbar sei. Für die Beurteilung des IUWR-Risikos war das Studienkollektiv zu klein. Es sei hier die Vermutung geäußert, dass die Befunde und Schlussfolgerungen dieser Studie weiterer Überprüfungen bedürfen.

Wahl des Entbindungszeitpunktes:

Die Frage der Länge des vertretbaren Zuwartens bei ausgeprägter IUWR mit abnormalen Dopplerbefunden in der ACM und im DV ist Objekt verschiedener gross angelegter RCT.

Die Entscheidungsfindung zur Geburt von IUWR-Feten mit abnormalem Dopplerprofil in der NSA kann folgendermassen zusammengefasst werden (u.a. 11, 25):

- ▶ Bei erhöhter Resistenz und noch messbarer enddiastolischer Geschwindigkeit: Entbindung nach 37 SSW.
- ▶ Bei enddiastolischem Block (AEDF): Entbindung ab 34 SSW;
- ▶ Bei enddiastolischem Umkehrfluss (REDF): Entbindung ab 32 SSW.
- ▶ Bei pathologischem Flussprofil im DV oder bei pathologischem CTG auch bei kleinerem Gestationsalter, nach Besprechung der Situation mit den Eltern.

Diese zuletzt erwähnte Frage, ob die Entscheidung zur Entbindung nach DV oder CTG zu fällen sei, ist Gegenstand der TRUFFLE-Studie. Deren Datensammlung wurde 2009 abgeschlossen; 2013 wurde eine summarische Auswertung noch ohne Analyse der beiden Behandlungsarme vorgelegt. Das Fazit dieser ersten Auswertung lautet in etwa, dass eine Betreuung nach „irgend einem“ modernen Konzept bereits zu einer Verbesserung des Outcome gegenüber bisherigen Resultaten führe (26). Die differenzierte Analyse wird sehnlichst erwartet.

Beim 2001 abgeschlossenen GRIT-Trial zeigte die Auswertung der Perinatalperiode keine signifikanten Unterschiede im kindli-

chen Outcome zwischen den beiden Gruppen („sofortige“ vs. „verzögerte“ Entbindung), während die beiden Langzeitauswertungen in der Tendenz „nicht für die Annahme eines Vorteils einer sofortigen Intervention“ sprachen (27–29).

Bei einer Entbindung vor 32 SSW empfiehlt das ACOG die Gabe von MgSO₄ zur Neuroprotektion gemäss einem der akzeptierten Protokolle; das RCOG erwähnt diese Möglichkeit noch etwas zurückhaltend mit Verweis auf die australischen Guidelines (bis 30 SSW).

Wahl des Geburtsmodus:

Bei IUWR-Feten mit fehlendem enddiastolischem Blutfluss in der NSA wird die Sectio empfohlen. Bei noch erhaltenem enddiastolischem Fluss kann eine Geburtseinleitung erwogen werden, wobei das Risiko einer sekundären Sectio wegen fetal distress hoch ist (4).

Neonatale Komplikationen und Langzeitauswirkungen

Postnatale Auswirkungen der IUWR sind nicht Thema dieses Beitrags. Es sei lediglich auf die eindrückliche Zusammenstellung von Berghella verwiesen (Tab. 3) (30).

Wiederholungsrisiko und Prävention

Risikoexposition:

Auch bei gesunden Frauen mit unkomplizierten Schwangerschaften besteht ein Wiederholungsrisiko, abhängig vom Ausmass der IUWR

in der ersten Schwangerschaft. Insgesamt wird für SGA-Schwangerschaften ein Wiederholungsrisiko von 20% angenommen (7).

Prävention:

Niedrig dosiertes ASS vermag das Risiko einer Wiederholung bei placentarer Ursache in der Index-Schwangerschaft um ca. 15% zu senken, wahrscheinlich aber nur bei kombiniertem Auftreten mit einer Präeklampsie. Heparin-Präparate werden z.T. ebenfalls eingesetzt, allerdings gibt es für deren Nutzen keine Evidenz, so dass dazu keine Empfehlung ausgesprochen werden kann (4,5). Ebenso gibt es für keine der diversen empfohlenen Diäten irgendeinen Nutzenshinweis ausser für Frauen mit eindeutiger Mangelernährung (30). Raucherinnen ist ein Rauchstopp zu empfehlen. Frauen mit chronischen Krankheiten sind entsprechend zu behandeln; dasselbe gilt für die Malaria. Ein zu kurzes Schwangerschaftsintervall ist zu vermeiden. Andere Empfehlungen zur Lebensführung, insbesondere zur körperlichen Schonung in der Schwangerschaft, zeigen keinen Nutzen (30).

Dr. med. Gero Drack MPH

Maderstrasse 7, 9008 St. Gallen
gero.drack@kssg.ch

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

TAB. 3 Mit einer IUWR assoziierte Kurz- und Langzeitkomplikationen	
Kurz- und Langzeitkomplikationen, die mit fetaler Wachstumsrestriktion assoziiert sind	
Fetal	<ul style="list-style-type: none"> • Oligohydramnion • Abnormes CTG • Sectio caesarea • Niedriger Apgar-Wert • Niedriger pH-Wert in der Nabelschnurarterie • IUFT
Neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • Frühgeburt (Atemnotsyndrom, intraventrikuläre Blutung, nekrotisierende Enterokolitis, Sepsis, etc) • Hypothermie, Hypoglykämie, Elektrolytstörungen • Polyzythämie, Hyperviskositätssyndrom • Immunschwäche • Koagulopathie • Leberinsuffizienz • Apnoe • Chronische intrauterine Hypoxie/Hypoxämie • Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie • Krämpfe • Perinataler Schlaganfall • Neurologische Entwicklungsstörung • Tod
Säugling und Kind	<ul style="list-style-type: none"> • Gestörte Entwicklung der Grobmotorik, Zerebralparese • Niedriger Intelligenzquotient, mentale Entwicklungsstörung • Entwicklungsdefizite von Sprache / Lesen / Lernen • Mangelhafte Schulbildung, Suizid
Spätfolgen im Erwachsenenalter	<ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck • Koronare Herzkrankheit • Diabetes mellitus • Adipositas • Osteoporose • Depression • Schizophrenie • Soziale und finanzielle Probleme

Take-Home Message
<ul style="list-style-type: none"> ◆ „IUWR-Feten“ sind nicht nur eine Untergruppe der „SGA-Feten“ ◆ Eine Hospitalisation wegen IUWR ist in der Regel erst bei der Notwendigkeit engmaschiger Kontrollen des Fetus indiziert und nicht aus therapeutischen Gründen ◆ Das Monitoring bei schwerer IUWR setzt sich aus verschiedenen Methoden zusammen: Sonographie, CTG (auch mit computerbasierter Analyse), FW-Mengenkontrolle (ev. BPP), fetales Verhalten ◆ Dopplerbefunde in NSA und DV sind zentral bei der Entscheidungsfindung zur Entbindung vor ca. 34 SSW, danach eher auch solche in der ACM ◆ Die low-dose ASS-Prophylaxe ab Ende des ersten Trimenons senkt das Risiko für das Rezidiv einer isolierten IUWR wahrscheinlich nicht, aber jene für das Rezidiv einer frühen Präeklampsie und der damit verbundenen IUWR um ca. 15% (10–20%)

Message à retenir
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Les foetus avec RCIU ne représentent pas seulement un groupe parmi les foetus petits pour l'âge gestationnel (SGA = small for gestational age) ◆ Une hospitalisation ne s'impose que si des contrôles fréquents deviennent nécessaires. Elle n'apporte rien en tant que mesure thérapeutique ◆ La surveillance en cas de RCIU sévère (« monitoring ») se compose de différents éléments : Ultrasonographie, CTG (év. avec analyse computerisée), mesure de la quantité du liquide amniotique (év. plus Manning-Score), observation de l'attitude et du comportement du fœtus ◆ L'analyse Doppler du flux dans l'artère ombilicale et dans le ductus venosus est déterminante pour la prise de décision d'accoucher jusqu'à la 34^{ème} semaine, plus tard aussi et plutôt le flux dans l'artère cérébrale moyenne ◆ Une prophylaxie par «low-dose Aspirine» à partir de la fin du 1^{er} trimestre n'aide probablement pas à prévenir une récurrence d'un RCIU isolée lors d'une grossesse suivante, mais diminue de 15% (10–20%) le risque de récurrence de pré-éclampsie précoce avec RCIU associé

Berghella V 2007 (Literaturstelle Nr. 30)

Literatur:

1. Schneider H, Schneider KTM. Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUWR). In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg). Die Geburtshilfe. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 4. Aufl. 2011, pp. 587-615
2. Berger R, Hürter H. Intrauterine Wachstumsrestriktion. In: Kainer F (Hrsg). Facharzt Geburtshilfe. Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH München 2. Aufl. 2012, pp. 321-331
3. Zimmermann R. Handbuch Geburtshilfe. Verein zur Förderung der Geburtshilfe am USZ, Zürich. 2. Aufl. 2012
4. RCOG. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. GTG No. 31, February 2013, rev. January 2014
5. SOGC. Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management. No. 295, August 2013
6. Unterscheider J (2) et al. Predictable progressive Doppler deterioration in IUWR: does it really exist? Am J Obstet Gynecol 2013;209:539.e1-7
7. ACOG. Fetal Growth Restriction. Practice Bulletin # 134, May 2013
8. Divon MY. Fetal growth restriction: Diagnosis. UpToDate 2014. Topic 6752, Version 26.0
9. Mandy GT. Small for gestational age infant. UpToDate 2014. Topic 5062, Version 17.0
10. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. Am J Obstet Gynecol 2011;204:288-300
11. Copel JA, Bahtiyar MO. A Practical Approach to Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol 2014;123:1057-69
12. Unterscheider J (1) et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. Am J Obstet Gynecol 2013;208:290.e1-6
13. Gardosi J et al. The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size. BJOG 2009;116:1356-1363
14. Conde-Agudelo A et al. Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2013;120:681-694
15. Velauthar L et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women. Ultrasound Obstet Gynecol 2014;43:500-507
16. Huppertz B, Schneider H. Implantationsstörungen, Präeklampsie und intrauterine Wachstumsrestriktion. Gynäkologe 2012;45:514-519
17. Crombach G. Intrauterine Wachstumsrestriktion. Teil I: Klassifikation, Pathogenese und Diagnose. Gynäkologe 2007;40:891-902
18. Resnik R. Fetal growth restriction: Evaluation and management. UpToDate 2014. Topic 6768, Version 37.0
19. Baschat AA, Hecher K. Fetal Growth Restriction due to Placental Disease. Sem Perinatol 2004;28:67-80
20. Crombach G, Vetter K. Intrauterine Wachstumsrestriktion. Teil II. Klinisches Management. Gynäkologe 2007;40:983-999
21. Schwarze A et al. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery – correlation with short-term outcome. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25: 573-579
22. Schneider KTM, Gnirs J. Antepartale Überwachung. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg). Die Geburtshilfe. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2. Aufl. 2011, pp. 647-680
23. Boers KE et al. Induction vs. expectant monitoring für intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). BMJ 2010;341:c7087; doi:10.1136/bmj.c7087
24. Van Wyk L et al. Effects on (neuro-)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. Am J Obstet Gynecol 2012;206:406.e1
25. Berkley E et al. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2012;206:300-8
26. Lees C et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). Ultrasound Obstet Gynecol 2013;42:400-408
27. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. BJOG 2003;110:27-32
28. Thornton JG et al. (The GRIT Study Group). Infant well-being at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): a multicentred randomised controlled trial. Lancet 2004;364(9433):513-520
29. Walker DM et al. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2011;204:34.e1-9
30. Berghella V. Prevention of Recurrent Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol 2007;110:904-12
31. Baschat AA. Pathophysiology of Fetal Growth Restriction: Implications for Diagnosis and Surveillance. Obstet Gynecol Survey 2004;59:617-627