

Diagnostische und therapeutische Massnahmen

Das Risiko der Frühgeburt behandeln: Wie erkennen, wie therapieren?

Die Frühgeburt ist definiert als eine Geburt vor 37 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen. Man unterscheidet hierbei spontane Frühgeburten, einhergehend mit Wehentätigkeit und/oder Blasensprung, und indizierte Frühgeburten aus medizinischer Indikation.

L'accouchement prématuré est un accouchement avant 37 semaines de grossesse révolues. On distingue les accouchements prématurés spontanés qui se produisent en raison de contractions avec ou sans rupture des membranes et ceux qui doivent être provoqués pour des raisons médicales.

Die Prävalenz variiert zwischen den einzelnen Ländern, es wird aber geschätzt, dass sie 6–10% aller Geburten ausmacht. Dabei gibt es allein in Europa grosse Unterschiede, so beträgt die Frühgeburtenrate in Island, Finnland, Schweden oder Irland beispielsweise 5.2–5.9%, jedoch 8.2–10.4% in Belgien, Österreich, Deutschland oder Ungarn (1).

In der Schweiz werden 7.5% aller Kinder vor 37 Schwangerschaftswochen (SSW) geboren, 1% sogar vor 32 SSW: Bei einem Anteil von 38.1% an Neugeborenen mit einer ausländischen Mutter zeigen sich auch in der Schweiz innerhalb der Gruppe der Frühgeborenen ethnische Unterschiede. Frauen aus Ländern der Sub Sahara oder der Türkei haben hierbei signifikant mehr Frühgeburten vor 32 SSW als Schweizer Frauen. Auch bei Müttern aus Sri Lanka konnte für diesen Zeitraum eine überdurchschnittlich höhere Frühgeburtenrate festgestellt werden, im Gegensatz zu Frauen mit nordafrikanischer oder ex-jugoslawischer Herkunft (2).

Frühgeburten sind die hauptsächliche Ursache für perinatale Morbidität und Mortalität. Trotz aller Bemühungen in der Primär- und Sekundärprävention konnte die Frühgeburtenrate bisher



Dr. med. Grit Vetter
Basel



Prof. Dr. med. Irene Hösli
Basel

nicht wesentlich gesenkt werden. Gerade deswegen ist es wichtig, Schwangere mit hohem Risiko zu erkennen und rechtzeitig und adäquat zu behandeln.

Ein Faktor für das Auftreten von Frühgeburten ist sicher die steigende Zahl von Mehrlingsschwangerschaften, beginnend in den 1980er Jahren. 2010 betrug die Frühgeburtenrate bei Mehrlingsschwangerschaften zwischen 39.6% und 66%, bei Einlingen jedoch nur 4.1–7.6% (3). Ursache für die steigende Zahl an Mehrlingsschwangerschaften ist zum einen das steigende mütterliche Alter mit einer höheren Rate an spontanen Mehrlingsschwangerschaften, auf der anderen Seite die erhöhte Nachfrage nach fertilitätsunterstützenden Massnahmen (In-vitro-Fertilisation, Ovulationsinduktion, Inseminationen). Einige Länder propagieren deshalb den „single embryo transfer“ wie Belgien, Schweden, Finnland oder Australien (1, 4, 5). Weitere mit einem erhöhten Frühgeburtsrisi-

ABB. 1 Frühgeburtenrate nach Nationalität der Mutter, kumulierte Werte 2007-2012

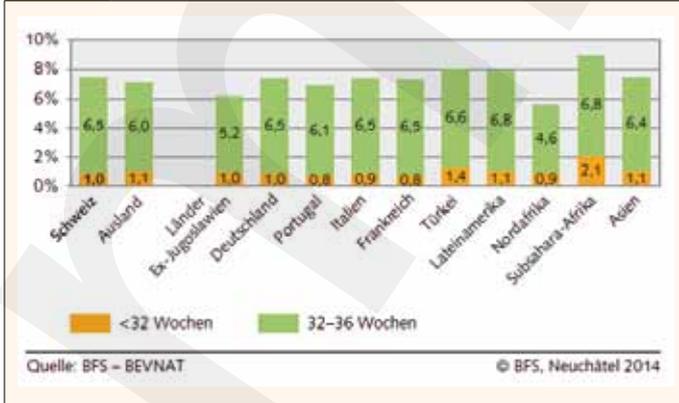


ABB. 2 Sonographische Darstellung einer verkürzten Zervix von 18 mm mit Trichterbildung



ko assoziierte Faktoren sind Alter, sozioökonomischer Status, BMI, Rauchen, Alkohol- und Drogenabusus, kurze Schwangerschaftsintervalle, vorangegangene Frühgeburt, cervicale Operationen oder mütterliche Erkrankungen.

Diagnostik

Es gibt mehrere Strategien zur Erkennung von Frühgeburtsbestrebungen, die klinisch bedeutsamsten sind die vaginale Zervixlängenmessung und der Fibronektintest.

Transvaginale Zervixlängenmessung

Die transvaginale Zervixlängenmessung hat sich als zuverlässige und reproduzierbare Methode etabliert zur Abschätzung der Zervixlänge (6). Die beste Vorhersage bezüglich eines Frühgeburtsrisikos liefert die Zervixlängenmessung zwischen 14 und 34 SSW, aber auch eine Verkürzung vorher oder nachher ist mit einem gewissen Risiko verbunden. Hierbei gilt: je kürzer die Zervix und je früher diese Verkürzung auftritt, desto höher ist das Risiko einer Frühgeburt (7, 8). Es gibt keinen definierten Cut-off-Wert, aber eine Zervix gilt üblicherweise als kurz bei einer Länge <25mm vor 24 SSW. Bei einer Zervixlänge <15mm steigt das Risiko einer Frühgeburt vor 32 SSW auf fast 50% (9).

Diese Vorhersagekraft einer Frühgeburt wurde bewiesen für Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften, Frauen mit und ohne Risikofaktoren, sowie asymptomatische und symptomatische Schwangere mit vorzeitiger Wehentätigkeit und/oder vorzeitigem Blasensprung (10).

Trotzdem gibt es momentan noch keine ausreichende Evidenz für die Empfehlung eines routinemässigen Screenings von asymp-

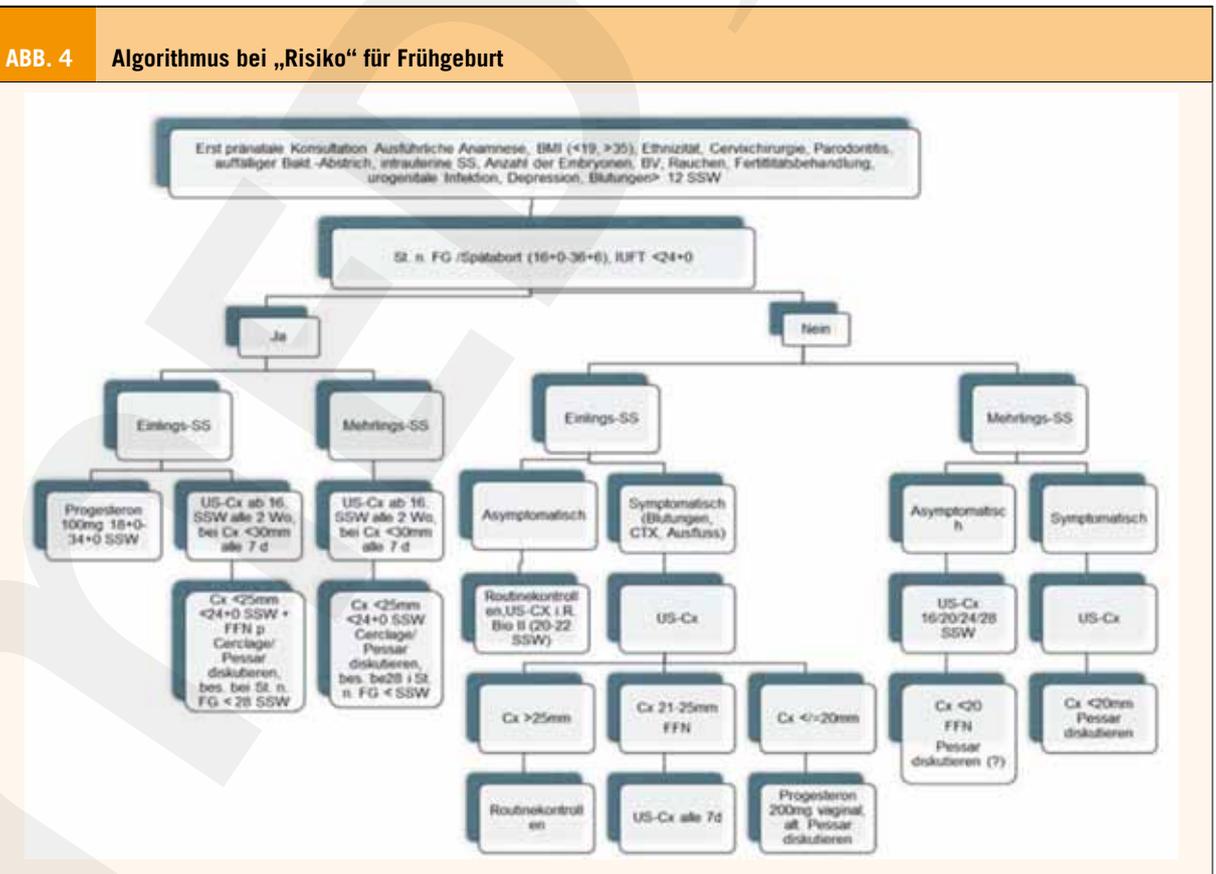


Abb. 3: Arabinpessar

tomatischen und symptomatischen Patienten mit der sonographischen Messung der transvaginalen Zervixlänge. Da es jedoch eine nicht signifikante Assoziation zwischen dem Wissen der Zervixlänge und einer niedrigeren Inzidenz einer Frühgeburt vor 37 SSW gibt, sollte hier weitere Forschung erfolgen (10).

Fetales Fibronektin (fFN)

Dieses ist ein hochmolekulares Glykoprotein, das vom Trophoblasten und anderen fetalen Geweben produziert wird und als Marker für chorio-deciduale Disruption gilt (11). Fetales Fibronektin zwischen 20 und 34 SSW erwies sich als starker Prädiktor einer Frühgeburt aufgrund spontaner Wehentätigkeit oder vorzeitigem Blasensprung (12, 13), sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen Schwangeren. Als positi-



ves Testergebnis und „cut off“ wurde ein Wert von ≥ 50 ng/ml definiert (12). Es konnte gezeigt werden, dass ein negativer fFN-Wert (< 50 ng/ml) einen hohen negativen prädiktiven Wert für das Auftreten einer Frühgeburt hatte und dass steigende Werte bis 300 ng/ml mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko < 34 SSW verbunden sind (14).

Mehrere Studien konnten ausserdem zeigen, dass die Kombination aus der transvaginalen Zervixlängenmessung und der fFN-Bestimmung eine stärkere Prädiktionskraft in der Vorhersage einer Frühgeburt haben als jeder Marker für sich allein (15). Dies gilt auch für asymptomatische High-risk-Patientinnen (16).

Therapieoptionen

Vaginale Progesterongabe

Progesteron hemmt die uterine Kontraktilität, relaxiert die glatte Uterusmuskulatur, hemmt die Wirkung von Oxytocin auf das Myometrium und die Bildung von Gap Junctions zwischen den Myometriumzellen. Ausserdem unterdrückt es die Aktivierung von T-Zellen.

Es konnte gezeigt werden, dass die vaginale Progesterongabe eine Frühgeburt vor 33 SSW wirksam verhindern kann bei Schwangeren mit einer kurzen Zervix im 2. Trimester. Dies ist ebenfalls assoziiert mit einer Reduktion der neonatalen Morbidität. Auch bei Frauen mit einer Anamnese einer vorangegangenen Frühgeburt konnte dieser Effekt gezeigt werden (17). Romero et al. konnten zeigen, dass die vaginale Progesterongabe bei asymptomatischen Schwangeren mit einer kurzen Zervix (< 25 mm) zu einer deutlichen Reduktion des Frühgeburtsrisikos bei 28 SSW, 33 und 35 SSW führt. Ausserdem konnten eine signifikante Reduktion des Auftretens eines ANS, eine geringere neonatale Morbidität und Mortalität, und weniger häufige Aufnahmen auf die neonatale Intensivstation nachgewiesen werden (18).

Bei Zwillingsschwangerschaften konnte eine Reduktion der Frühgeburtsrate nach Progesterongabe nicht gezeigt werden. Empfohlen wird eine tägliche Dosis von 100–200 mg vaginal (17).

Cerclage

Eine zervikale Cerclage scheint indiziert bei Patientinnen mit akuter zervikaler Insuffizienz und wahrscheinlich bei Schwangeren mit der Anamnese einer vorangegangenen Frühgeburt und einer sonographisch kurzen Zervix von < 25 mm (7,19).

Conde et al. konnten bei Frauen mit einer sonographisch kurzen Zervix, Einlingsschwangerschaft und vorangegangener Frühgeburt eine signifikante 34%ige Reduktion der Frühgeburtsrate vor 32 SSW und eine Senkung der neonatalen Morbidität und Mortalität beobachten nach Anlegen einer Cerclage im Vergleich zu keiner Cerclage (20).

Bei Mehrlingsschwangerschaften kann aktuell keine Empfehlung zur klinischen Nutzung einer Cerclage bei kurzer maternaler Zervix im 2. Trimester gegeben werden (21).

Zervikales Pessar

Das zervikale Pessar besteht aus Silikon und wurde bereits in den letzten 50 Jahren zur Verhinderung von Frühgeburten verwendet (22). Arabin et al. berichten über eine Frühgeburtsrate von 0% vor 34 SSW nach Einlage eines Pessars bei Schwangeren mit kurzen Cervices, verglichen mit fast 50% bei der Kontrollgruppe (23). Dies konnte von Goya et al. in einer prospektiven Multizenterstu-

die bestätigt werden. Frühgeburten vor 34 SSW waren in der Pessar-Gruppe signifikant seltener als in der erwartativ zuwartenden Kontrollgruppe (24).

Das Pessar stellt eine sichere, verlässliche und kostengünstige Alternative zur Verhinderung von Frühgeburtslichkeit dar.

Einen möglichen Algorithmus zum Erkennen und Behandeln von Hochrisiko-Patientinnen stellt die folgende Abbildung dar.

Dr. med. Grit Vetter

Prof. Dr. med. Irene Hösl

Universitätsfrauenklinik Basel

Spitalstrasse 21, 4031 Basel

grit.vetter@usb.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Senkung der Frühgeburtslichkeit stellt weiterhin eine grosse Herausforderung dar. Die Detektion und adäquate Behandlung von Hochrisiko-Schwangeren nimmt deswegen einen hohen Stellenwert ein
- ◆ Strategien zur Erkennung von Frühgeburtsbestrebungen stellen die transvaginale Zervixlängensonographie und der Nachweis von fetalem Fibronectin bzw. deren Kombination dar
- ◆ Trotz aktuellen Fehlens evidenzbasierter Daten empfehlen wir ein Screening mittels transvaginaler Zervixsonographie mit 20–22 SSW, um Risikopatientinnen für eine Frühgeburt frühzeitig zu erkennen und einer individuellen Therapie und Überwachung zuzuführen
- ◆ Hilfreich bei der Überwachung kann hierbei die graphische Erfassung der Zervixlänge im Verlauf der Schwangerschaft sein, um eine gewisse Dynamik zu erkennen und um zum richtigen Zeitpunkt therapeutische Massnahmen ergreifen zu können
- ◆ Therapeutisch stehen je nach Risikoprofil der Schwangeren Interventionen wie die vaginale Progesterongabe, die Cerclage oder das zervikale Pessar zur Verfügung

Messages à retenir

- ◆ La diminution du taux de prématurité représente toujours un challenge important en obstétrique. La détection précoce et la prise en charge adéquate des parturientes à haut risque reste une des premières priorités
- ◆ Comme stratégies de mise en évidence d'une menace d'accouchement prématuré nous disposons de l'ultrason pour mesurer la longueur du col et du test de la fibronectine foetale dans les sécrétions vaginales (les méthodes peuvent être utilisées isolément ou, mieux, en combinaison)
- ◆ Nous recommandons un screening général à 20–22 semaines par mesure transvaginale de la longueur du col (sans qu'il n'existe de preuve par l'évidence à l'heure actuelle). Ce faisant, nous espérons identifier précocément les patientes à haut risque pour un accouchement prématuré afin de pouvoir les suivre de près et leur offrir le meilleur traitement individuel
- ◆ Il peut s'avérer utile de documenter dans le décours la longueur du col sur un graphique, afin de reconnaître une éventuelle dynamique et d'instaurer à temps les mesures thérapeutiques adéquates
- ◆ Selon le profil de risque de chaque patiente, nous disposons de la progesterone appliquée par voie vaginale, du cerclage du col ou encore du traitement par pessaire cervical

Literatur:

1. Delnord M1, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015 Apr;27(2):133-42.
2. Gesundheit von Müttern und Neugeborenen in der Migrationsbevölkerung. BFS aktuell.
3. European perinatal Health report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010.
4. Ferraretti AP1, Goossens V, Kupka M, Bhattacharya S, de Mouzon J, Castilla JA, Erb K, Korsak V, Nyboe Andersen A; European IVF-Monitoring (EIM) Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2013 Sep;28(9):2318-31. doi: 10.1093/humrep/det278. Epub 2013 Jul 9.
5. Chambers GM1, Wang YA, Chapman MG, Hoang VP, Sullivan EA, Abdalla HI, Ledger W. What can we learn from a decade of promoting safe embryo transfer practices? A comparative analysis of policies and outcomes in the UK and Australia, 2001-2010. *Hum Reprod.* 2013 Jun;28(6):1679-86. doi: 10.1093/humrep/det080. Epub 2013 Apr 2.
6. Sonek JD1, Iams JD, Blumenfeld M, Johnson F, Landon M, Gabbe S. Measurement of cervical length in pregnancy: comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. *Obstet Gynecol.* 1990 Aug;76(2):172-5.
7. Grimes-Dennis J1, Berghella V. Cervical length and prediction of preterm delivery. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Apr;19(2):191-5.
8. Berghella V1, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007 Aug;110(2 Pt 1):311-7.
9. Hassan SS1, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length < or =15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jun;182(6):1458-67.
10. Berghella V1, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;1:CD007235. doi: 10.1002/14651858.CD007235.pub3.
11. Feinberg RF1, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol.* 1991 Mar;138(3):537-43.
12. Lockwood CJ1, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, Jones L, Deligdisch L, Garite TJ. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med.* 1991 Sep 5;325(10):669-74.
13. Goldenberg RL1, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, Das A, McNellis D. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol.* 1996 May;87(5 Pt 1):643-8.
14. Goepfert AR1, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, Thom E, VanDorsten JP, Caritis SN, Thurnau G, Miodovnik M, Dombrowski M, Roberts JM, McNellis D. The preterm prediction study: quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Dec;183(6):1480-3.
15. Gomez R1, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, González R, Espinoza J, Iams JD, Edwin S, Rojas I. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Feb;192(2):350-9.
16. Kuhr1 K1, Smout E, Hezelgrave N, Seed PT, Carter J, Shennan AH. Development and validation of a predictive tool for spontaneous preterm birth incorporating cervical length and quantitative fetal fibronectin in asymptomatic high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Apr 2. doi: 10.1002/uog.14865. [Epub ahead of print]
17. Romero R1, Yeo L2, Chaemsaitong P2, Chaiworapongsa T2, Hassan SS2. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014 Feb;19(1):15-26. doi: 10.1016/j.siny.2013.10.004. Epub 2013 Dec 5.
18. Romero R1, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fousey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Feb;206(2):124.e1-19. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.003. Epub 2011 Dec 11.
19. Owen J1, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, Egerman RS, Wing DA, Tomlinson M, Silver R, Ramin SM, Guzman ER, Gordon M, How HY, Knudtson EJ, Szychowski JM, Cliver S, Hauth JC. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Oct;201(4):375.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.08.015.
20. Conde-Agudelo A1, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, da Fonseca E, Creasy G, Soma-Pillay P, Fousey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Jan;208(1):42.e1-42.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.877. Epub 2012 Nov 15.
21. Saccone G1, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Apr;94(4):352-8. doi: 10.1111/aogs.12600. Epub 2015 Mar 1.
22. Cross RG. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence. *Lancet* 1959; 2:127.
23. Arabin B1, Halbesma JR, Vork F, Hübener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med.* 2003;31(2):122-33.
24. Goya M1, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodríguez A, Muñoz B, Santacruz B, Bello-Muñoz JC, Llubra E, Higuera T, Cabero L, Carreras E; Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 May 12;379(9828):1800-6. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0. Epub 2012 Apr 3.
25. Hoesli I et al. Algorithmus bei „Risiko“ für Frühgeburt, EGONE 2014.