

Hochrisikopatienten präventiv erkennen und behandeln

# Prävention der Frühgeburt

Die Frühgeburt ist weiterhin der grösste Risikofaktor für perinatale Morbidität und Mortalität. Trotz intensiver Bemühungen konnte die Frühgeburtsrate in den letzten Jahren zwar stabil gehalten, aber nicht dauerhaft gesenkt werden. Ziel ist es deshalb, durch präventive Massnahmen diesen Prozess der Senkung der Frühgeburtenrate zu unterstützen.

**La prématurité constitue toujours le facteur de risque le plus important pour la morbidité et mortalité périnatales. Malgré des efforts intenses, le taux de prématurité n'a pas pu être réduit durablement—même si ces dernières années il est resté stable. Dès lors, on vise actuellement à soutenir la diminution de ce taux pas des mesures préventives.**

Die Frühgeburt wird definiert als Geburt vor abgeschlossenen 37 Schwangerschaftswochen. Sie ist der bedeutendste Risikofaktor für die perinatale Mortalität und Morbidität. Trotz starker Bemühungen ist es in den vergangenen Jahren nicht gelungen, die Prävalenz deutlich zu senken. Dies kann zum Teil mit der Zunahme an maternalen Risikofaktoren erklärt werden, wie einer Zunahme des Alters bei der ersten Geburt, Migrationsstatus, einem erhöhten oder stark erniedrigten BMI, Rauchen, vorbestehenden internistischen Erkrankungen, vorausgegangener Frühgeburt, eingeleiteten späten Aborten, Mehrlingsschwangerschaften und dem Einsatz reproduktionsmedizinischer Massnahmen (Abb. 1) (1, 2). Die Prävalenz ist recht unterschiedlich in den verschiedenen Ländern und variiert zwischen 4.1% und 12.5%. In der Schweiz betrug die Frühgeburtenrate im Jahr 2016 7.3%, 1.0% aller Kinder kamen sogar vor 32. SSW auf die Welt. Trotz intensivster Bemühungen konnte diese Rate in den letzten Jahren zwar stabil gehalten, eine dauerhafte



**Dr. med. Grit Vetter**  
Basel

**Prof. Dr. med. Irene Hösli**  
Basel

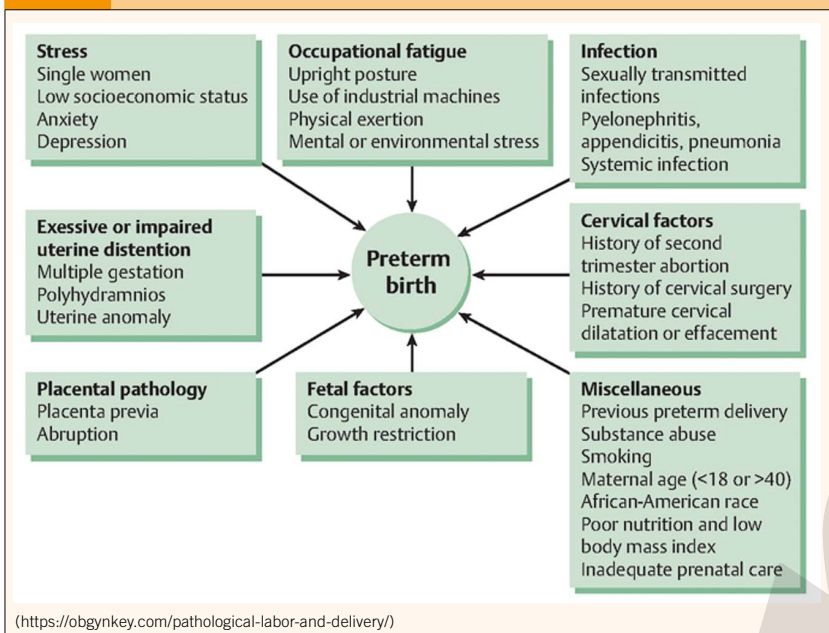
Senkung jedoch nicht erreicht werden (3). Obwohl sich das Überleben von Frühgeborenen in den letzten 10 Jahren signifikant verbessert hat, haben diese Kinder ein höheres Langzeitrisiko für motorische und kognitive Defizite, chronische Erkrankungen und eine höhere Mortalität in Kindheit und Adoleszenz als am Termin geborene Kinder (4). Gerade deswegen ist es wichtig, Präventionsmassnahmen zu intensivieren, um Frauen mit einem hohen Frühgeburtsrisiko frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Man unterscheidet hierbei Primär-, Sekundär- und Tertiärpräventionsmassnahmen.

## Primärprävention

Mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko assoziierte Faktoren sind beispielsweise Zunahme des Alters bei der ersten Geburt, Migrationsstatus, ein erhöhter oder stark erniedrigter BMI, Rauchen, vorbestehende internistische Erkrankungen, eine vorausgegangene Frühgeburt, eingeleitete späte Aborte, Mehrlingsschwangerschaften, Alkohol- und Drogenabusus, kurze Schwangerschaftsintervalle und der Einsatz reproduktionsmedizinischer Massnahmen (1, 2). Die Primärprävention zielt darauf ab, eine Frühgeburt von vornherein zu verhindern. Sie umfasst beispielsweise Strategien der allgemeinen präkonzeptionellen Aufklärung, Rauchstopp, Verbesserung des Ernährungsstatus usw. So konnte gezeigt werden, dass es ein geringeres Risiko für eine Frühgeburt und low birth weight gibt, wenn Frauen, die in einer vorangegangenen Schwangerschaft geraucht hatten, dies in einer folgenden nicht mehr taten. Auch die Menge an gerauchten Zigaretten spielt eine Rolle, moderate Raucher haben ein geringeres Risiko für eine Frühgeburt als schwere Raucher (> 10 Zig.). Auch ein erhöhter BMI scheint einen Einfluss auf das Frühgeburtsrisiko zu haben. Torloni et al. konnten zeigen, dass mit zunehmender Adipositas das Risiko für eine Frühgeburt steigt, bei Adipositas Grad II (BMI 35-39.9) um bis zu 96% (1). Die Ernährung scheint ebenfalls eine Rolle zu spielen bei der Möglichkeit der Verhinderung einer Frühgeburt. Eine abwechslungsreiche Kost mit Früchten, Gemüse und Vollkorngetreide scheint das Frühgeburtsrisiko zu senken (5). Auch das Propagieren des single embryo transfer bei fertilitätsunterstützenden Massnahmen kann eine Methode sein, das Risiko für Mehrlinge respektive Frühgeburten im Rahmen einer Primärprävention zu senken (6, 7).

TAB. 1 Vaginale Infektionen in der Schwangerschaft und damit verbundenes Frühgeburtsrisiko	
Vaginale Infektionen, die mit Frühgeburt assoziiert werden	Nicht erhöhtes Risiko bei asymptomatischen Schwangeren
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Bakterielle Vaginose (BV)</b> im 1. oder frühen 2. Trimenon:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>ca 1.5-3-fach erhöhtes Risiko für Frühgeburt.</li> <li>Afroamerikanerinnen haben ein dreifach höheres Risiko für BV als Kaukasierinnen.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachweis von GBS</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Trichomonaden</b> ca. 1.3-fach erhöhtes Risiko</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Ureaplasma urealyticum</i> bzw. <i>hominis</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Chlamydien</b> ca. 2-fach erhöhtes Risiko</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Gonokokken, Lues</b> ca. 2-vfach erhöhtes Risiko</li> </ul>	
(nach Ref. 8)	

ABB. 1 Risikofaktoren für Frühgeburlichkeit



einer Frühgeburt konnte gezeigt werden bei Ein- und Mehrlingsschwangerschaften, Frauen mit und ohne Risikofaktoren, asymptomatischen und symptomatischen Frauen sowie bei Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung (11). Bei allerdings noch fehlender ausreichender Evidenz kann aktuell ein routinemässiges Screening bei asymptomatischen und symptomatischen Patientinnen noch nicht empfohlen werden (11).

### Cerclage

Eine zervicale Cerclage scheint bei Schwangeren mit Einlingschwangerschaft, vorangegangener Frühgeburt und einer Zervixlänge <25 mm indiziert zu sein (12). Liegt in der Anamnese keine Frühgeburt vor, vermindert eine Cerclage nicht das Frühgeburtsrisiko bei einer Zervixlänge <25 mm und hat keinen positiven Einfluss auf das neonatale outcome (13). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine Cerclage bei Gemigravidität und kurzer Zervix im 2. Trimenon nicht empfohlen werden kann und sogar zu einer erhöhten Frühgeburtenrate vor der 35. SSW führt.

### Behandlung von Infekten

Es besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen intrauterinen Infektionen sowie vorzeitigen Kontraktionen und vorzeitigem Blasensprung im Rahmen der Entstehung einer Frühgeburt. Diese intra-uterinen Infektionen können dabei vaginal ascendierend, iatrogen z. B. im Rahmen einer Chorionzottenpunktion, retrograd oder systemisch hämatogen, beispielsweise bei einer Urosepsis erfolgen. Besonders vaginale Infektionen sind ursächlich für den frühen vorzeitigen Blasensprung (Tab. 1). Durch das rechtzeitige Erkennen und Behandeln lokaler und systemischer Infektionen wird das Frühgeburtsrisiko deutlich reduziert (8).

### Rolle der Placenta

Es gibt Evidenz, dass eine uteroplazentare Ischämie das Risiko einer Frühgeburt steigern kann, analog wie bei einer Präeklampsie. Ein Drittel aller Plazenten von Frühgeborenen zeigen placentare vasculäre Auffälligkeiten. Eine Metaanalyse konnte darstellen, dass die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern das Frühgeburtsrisiko um 7% senken konnte. Die Einnahme von Aspirin wäre demzufolge eine vielversprechende Prophylaxe, um das Risiko bei high risk Schwangeren zu senken (9). Aber auch hier sind weitere Studien nötig.

### Sekundärprävention

Die Sekundärprävention setzt im Frühstadium an und soll ein Fortschreiten der Frühgeburtsbestrebungen verhindern. Durch diagnostische Massnahmen können häufig asymptomatische Patientinnen herausgefiltert und gezielt therapiert werden.

### Zervixlängenmessung

Der Nutzen einer transvaginalen Zervixlängenmessung bei der Prädiktion einer Frühgeburt hat sich in mehreren Studien deutlich gezeigt (10). Das Frühgeburtsrisiko steigt hierbei bei zunehmender Zervixverkürzung. Es gibt keinen definierten Cut-off-Wert, aber eine Zervix gilt als kurz bei einer Länge <25 mm vor 24 SSW. Der Zusammenhang zwischen einer Zervixverkürzung und der Prädiktion

### Progesteron

Die Wirkung von Progesteron ist noch nicht bis ins letzte Detail verstanden, es zeigen sich Effekte auf die fetalen Membranen und die Zervix. Gezeigt werden konnte, dass ein Reifen der Zervix verhindert und auch die uterine Muskelaktivität unterdrückt wird. Romero et al. konnte nachweisen, dass die vaginale Progesteronapplikation bei Patientinnen, deren Zervixlänge vor 24+0 SSW <25 mm betrug, zu einer Reduktion der Frühgeburtenrate vor 33+0 SSW um mehr als 40% führte. Gezeigt werden konnte ebenfalls eine Senkung der neonatalen Morbidität und Mortalität, sowie ein geringeres Risiko für ein geringes und sehr geringes Geburtsgewicht (<2500g bzw. <1500g) und die Aufnahme auf eine Neonatologieintensivstation (14). Auch von Conde et al. konnte dies bestätigt werden. Bei Frauen im zweiten Trimenon mit Einlingschwangerschaft, vorangegangener Frühgeburt und einer kurzen Zervix war die vaginale Progesterongabe mit einer signifikanten Reduktion der Frühgeburt vor 32 SSW von 53% und einer Reduktion der perinatalen Morbidität und Mortalität von 57% im Vergleich zu Placebo verbunden (15). Im Gegensatz dazu konnten Norman et al. keinen Vorteil der Progesterongabe zeigen. Es war weder ein Effekt auf die Frühgeburtenrate noch auf das neonatale outcome darstellbar (16). Auch Crowther et al. konnten keine Vorteile der vaginalen Progesterongabe bei der Senkung der maternalen oder neonatalen Morbidität feststellen (17). Hier benötigt es weiterer Studien, um herauszuarbeiten, welche Schwangeren von einer Progesterongabe profitieren.

### Tokolyse

Mit einer Tokolyse kann die Schwangerschaft um maximal 2-7 Tage verlängert werden. Ziel ist die intrauterine Verlegung in ein Perinatalzentrum und die Durchführung einer Lungenreifung, um so die neonatale Morbidität und Mortalität zu senken. Es gibt keine Evidenz, dass eine Langzeittokolyse das Frühgeburtsrisiko senkt. In jedem Fall sollte der Einsatz von Tokolytika gut überdacht sein, da der Fetus durch Verbleiben in einem ungünstigen intrauterinen Umfeld (z. B. Infektion) gefährdet sein kann (13).

### Antibiotikatherapie bei vorzeitigem Blasensprung

Jeder dritten Frühgeburt liegt ein vorzeitiger Blasensprung zugrunde, verbunden mit der betreffenden neonatalen Morbidität und Mortalität. Eine Antibiotikagabe nach vorzeitigem Blasensprung vor 37. SSW ist assoziiert mit einer Verlängerung der Schwangerschaft, Reduktion maternaler und neonataler Infektionen und Verbesserung der Kurzzeit-neonatalen Morbiditäten. Es zeigt sich jedoch keine signifikante Reduktion der perinatalen Mortalität (18). Bei den late preterm neonates, also Frühgeburten zwischen 34 und 36+6 Schwangerschaftswochen, führt eine Antibiotikagabe zu keiner Verbesserung des maternalen oder neonatalen outcomes. Bei einer Latenzzeit > 12h bis zur Geburt zeigt sich eine Assoziation mit signifikant geringeren Raten an Chorioamnionitis (19).

### Tertiärprävention

Die Tertiärprävention dient dazu, Folgeschäden zu vermeiden. Insbesondere das neonatale outcome (Mortalität und Morbidität) spielen hierbei eine Rolle.

### Lungenreifung

Die pränatale Lungenreifung ist die wirksamste Methode zur Verhinderung schwerer Komplikationen bei Frühgeborenen vor der 34+0 SSW. Empfohlen wird sie zwischen 24+0 und 33+6 SSW, im individuellen Fall auch ab 23+v0 SSW. Sie erfolgt durch eine einmalige Gabe von 2x12mg/24h Bethamethason i.m. oder 4x6mg Dexamethason alle 12 Stunden. Dadurch werden fetale Alveolarzellen stimuliert, Surfactant zu produzieren, was die alveoläre Oberflächenspannung herabsetzt und zu einer verbesserten Lungencompliance führt. Eine single Rescue Dosis kann erwogen werden, wenn eine bereits erfolgte Lungenreifung mehr als 14 Tage zurückliegt und ein Frühgeburtsrisiko besteht (20). Die Gabe reduziert die neonatale Mortalität, das Risiko eines neonatalen Atemnotsyndroms, die Häufigkeit intraventrikulärer Hirnblutungen und das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis (21). Gerade bei den sehr frühen Schwangerschaftswochen an der Grenze zur Lebensfähigkeit wird die fetale Mortalität, das Risiko für neurologische Behinderung, für intraventrikuläre Blutungen, für ein Atem-

notsyndrom und periventrikuläre Leukomalazie (PVL) deutlich gesenkt (22). Eine Lungenreifung ist auch bei Risikoschwangeren zwischen 34+0 und 37+0 SSW zu erwägen. Hier sind allerdings gut die Vorteile der Verhinderung einer transienten Tachypnoe gegen die Nachteile eines unerwarteten outcomes wie Hypoglykämie und die neurologische Langzeitentwicklung und metabolische Risiken zu erwägen (23).

### Neuroprotektion

Eine Neuroprotektion wird zwischen 24+0 und 31+6 SSW mit Magnesiumsulfat durchgeführt, und zwar mit einer Ladedosis von 4g über 30 min und einer Erhaltungsdosis von 1g/h über 24 Stunden. Dadurch wird signifikant das Risiko für Tod, cerebrale Parese oder motorische Dysfunktion im Alter von 2 Jahren, sowie das Risiko für cerebelläre Blutungen reduziert (24).

### Ausblick in die Zukunft

Zusammenfassend ist zu sagen, dass Frühgeburtsbestrebungen viele Ursachen haben können, dass diese jedoch zum gleichen biochemischen Mechanismus, einer pathologischen inflammatorischen Aktivierung, führen. Daraus resultieren uterine Kontraktionen, cervikale Reifung und vorzeitiger Blasensprung. Dieses Verständnis für die Funktion biomolekularer Marker wie beispielsweise Cytokine, gilt es auszubauen, um präventiv Hochrisikopatienten zu erkennen und zu behandeln (25).

Unterstützend zu allen Präventionsmassnahmen bietet die Society for Maternal-fetal Medicine ein preterm birth kit mit Algorithmen an, um Risikopatienten besser identifizieren und klinische Screeningverfahren und Interventionen implementieren zu können, um eine Frühgeburt zu verhindern (26).

Dr. med. Grit. Vetter, grit.vetter@usb.ch

Prof. Dr. med. Irene Hösl, irene.hoesli@usb.ch

Universitätsspital Basel, Frauenklinik

Spitalstrasse 21, 4031 Basel

### Take-Home Message

- ◆ Die Frühgeburt stellt weiterhin den grössten Risikofaktor für perinatale Morbidität und Mortalität dar.
- ◆ Präventionsmassnahmen stellen hierbei wichtige Aspekte zur Senkung der Prävalenz dar.
- ◆ Primärpräventive Massnahmen stellen sicher die wirksamste Methode dar, um die Frühgeburt nachweislich zu senken. Dazu gehören Strategien der allgemeinen präkonzeptionellen Aufklärung, Rauchstopp, Verbesserung des Ernährungsstatus usw. Aber auch der single embryo transfer in der Reproduktionsmedizin hat zu einer Verminderung an Mehrlingsschwangerschaften und der damit verbundenen Frühgeburtsrisiken geführt.
- ◆ Durch das rechtzeitige Erkennen und Behandeln lokaler und systemischer Infektionen wird das Frühgeburtsrisiko deutlich reduziert.
- ◆ Massnahmen der Sekundärprävention zielen darauf ab, high risk Patienten frühzeitig zu erkennen und die Frühgeburtsbestrebungen aufzuhalten.
- ◆ Ist eine Frühgeburt nicht mehr aufzuhalten können Tertiärpräventionsmassnahmen helfen, das neonatale Outcome zu verbessern.

### Messages à retenir

- ◆ L'accouchement prématuré constitue toujours le plus grand facteur de risque pour la morbidité et la mortalité périnatales.
- ◆ Des mesures préventives occupent une place déterminante dans la diminution de la prévalence.
- ◆ Des mesures de prévention primaire constituent certainement (et scientifiquement étayée) la méthode la plus efficace pour diminuer la prématurité. On y compte des stratégies d'éducation générale avant la conception, l'arrêt du tabac, l'amélioration de l'état nutritionnel etc. Mais aussi la pratique du transfert d'un seul embryon en médecine de la reproduction a permis de réduire le nombre de grossesses multiples et le risque de prématurité inhérent.
- ◆ Le risque de prématurité est nettement diminué par l'identification et le traitement à temps d'infections locales et systémiques.
- ◆ Des mesures de prévention secondaire visent à identifier tôt des patientes à haut risque et à arrêter/éviter le travail prématuré.
- ◆ Si l'accouchement prématuré est inévitable, des mesures de prévention tertiaire peuvent contribuer à améliorer le devenir néonatal.

## Literatur

1. Torloni MR et al. Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:957-70
2. Laughon SK et al. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:e1-e8;131
3. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/gesundheits-neugeborenen.html>
4. Crump C et al. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA* 2011;306:1233-40
5. Maisonneuve E. Lifestyle recommendations for prevention of spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnant women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2016;45(10):1231-46
6. Delnord M et al. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27(2):133-42
7. Chambers GM et al. 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;28(6):1679-86
8. Egone, Kapitel Frühgeburtslichkeit: <http://www.egone.ch>
9. van Vliet EO et al. Antiplatelet Agents and the Prevention of Spontaneous Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017;129(2):327-36
10. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(5):579-87
11. Berghella V et al. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;(1):CD007235
12. Berghella V et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011;117(3):663-71
13. SGGG Expertenbrief No 41
14. Romero R et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):161-80
15. Conde-Agudelo A et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;7. pii: S0002-9378(18)30243-6. doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.028. [Epub ahead of print]
16. Norman JE et al. OPPTIMUM study group. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2016;387(10033):2106-16
17. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002390>
18. Saccone G et al. Antibiotic prophylaxis for term or near-term premature rupture of membranes: metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):627.e1-9
19. Wojcieszek AM et al. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014
20. Garite TJ et al. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Mar;200(3):248.e1-9
21. Roberts D et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub3.
22. Delnord M et al. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(2):133-42
23. Kamath-Rayne BD et al. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now? *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):423-30
24. Gano D et al. Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate Is Associated with Reduced Cerebellar Hemorrhage in Preterm Newborns. *J Pediatr*. 2016;178:68-74
25. Di Renzo GC et al. The biological basis and prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb 16. pii: S1521-6934(18)30040-3. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.022. [Epub ahead of print]
26. <https://www.smfm.org/publications/231-smfm-preterm-birth-toolkit>
27. Goldenberg RL et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75-84