

„Late preterm“

Frühgeburten zwischen 34. und 37. SSW

Der Anteil der späten Frühgeburten macht den grössten Anteil an Frühgeburten aus und verzeichnet den grössten Anstieg in den letzten 15 Jahren. Sie werden häufiger auf einer neonatalen Intensivstation hospitalisiert und auch öfters rehospitalisiert.



Prof. Dr. med. Irene Höfli
Basel

Au cours de ces 15 dernières années, le pourcentage des naissances prématurées tardives a connu une forte progression. Celles-ci nécessitent plus souvent une hospitalisation dans une unité de soins intensifs néonataux, ainsi que de plus fréquentes réhospitalisations.

Obgleich sich die meisten Diskussionen zum Thema Frühgeburt auf Frühgeborene zwischen 24 und 34 SSW beziehen, bei denen ein hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko besteht, ist die Gruppe der späten Frühgeburten, also Kinder, die zwischen 34 und 37 SSW (239–259 Tage) geboren wurden, ca. neun Mal grösser. Der Begriff „late preterm“ wurde erstmals 2005 bei einem Workshop vom National Institute of Health (NIH) eingeführt und ersetzt den Begriff „near term“ [1].

Mit dieser zunächst terminologischen Verschiebung hat sich in den letzten Jahren ein Wandel hinsichtlich Gewichtung der „late preterm“ vollzogen, und diese Frühgeborenen werden nicht mehr physiologisch und metabolisch den Termingeborenen gleichgestellt, sondern in ihrer ganzen Vulnerabilität und Unreife wahrgenommen. In welchen Situationen eine Verlängerung der Schwangerschaft angestrebt werden sollte, ohne die intrauterinen Risiken zu erhöhen, oder welche Präventionen möglich sind, ist bisher wenig diskutiert worden und nur partiell durch Evidenzen oder gezielte Massnahmen geklärt.

Epidemiologie und Risikofaktoren

Der Anteil der späten Frühgeburten macht mit ca. 80% den grössten Anteil aller Frühgeburten aus und verzeichnet mit 15–40% den grössten Anstieg in den letzten 15 Jahren. Insbesondere hat die Rate an Geburten zwischen 36+0 und 36+6 SSW zugenommen [2]. Grosse Unterschiede bestehen auch zwischen Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften wie Daten aus der Schweiz von 2008 zeigen [3] (Abb. 1).

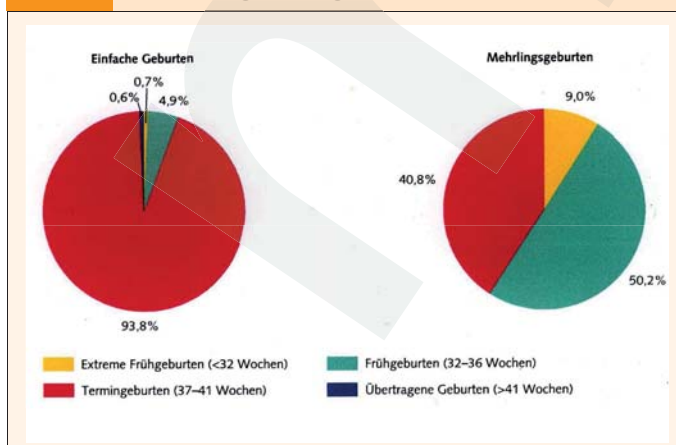
Auslöser für eine späte Frühgeburt sind [4]:

- ▶ 30–45% spontane Wehentätigkeit
- ▶ 30–35% spontaner vorzeitiger Blasensprung
- ▶ 30% geburtshilfliche, maternale, fetale Gründe (medizinisch indiziert)
- ▶ 6% unklar

Die Zunahme bei den Einlingsschwangerschaften beruht zum grösseren Teil auf medizinisch notwendigen Interventionen in der Folge verschiedener geburtshilflicher und fetaler Krankheitsbilder (Hypertonie, Präeklampsie, Gestationsdiabetes, IUGR, fetale Fehlbildungen). Ferner natürlich aber aufgrund reproduktionsmedizinischer Massnahmen mit einer signifikanten Erhöhung der Mehrlingsschwangerschaften.

Auffallend ist nach einer Kohortenstudie aus USA, dass zwischen 36 +0 und 36+6 SSW „high risk“ Schwangere mit stabi-

ABB. 1 Geburten aufgeteilt nach Gestationsalter bei Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften



TAB. 1 Ca. 80% der späten Frühgeburten sind unvermeidbar

Indikationen	34–35 w N=60	35–36 w N=167	36–37w N=287	p
Spontane Wehen	25% (15)	36% (6)	36% (103)	ns
Früher vorzeitiger Blasensprung	25% (15)	19% (36)	14% (40)	ns
Medizinisch indiziert	48% (29)	32% (59)	37% (107)	ns
High risk, aber milde und/oder stabile Situation	3% (2)	4% (7)	12.5% (36)	0.001
Schwere oder instabile Situation	45% (27)	29% (52)	25% (71)	0.001
Elektiv	2% (1)	2% (4)	13% (37)	0.0001

nach: [3]

nach: [6]

lem u/o mildem Verlauf signifikant häufiger entbunden wurden und der Anteil elektiver Indikationen mit 13% relativ hoch war. Es bleibt spekulativ, ob dies durch die Zunahme elektiver Einleitungen oder Sectiones, nicht gesichertem Gestationsalter oder mangelnder Dokumentation, was die Indikation anbelangt, bedingt ist. Reddy et al. fanden in einer Geburtenkohorte mit über 290'000 Geburten eine Rate von 23% der späten Frühgeburten ohne geburtshilfliche Indikation [5]. Nach Angaben von Holland et al. sind ca. 80% der späten Frühgeburten unvermeidbar [6] (Tab. 1).

Das Wiederholungsrisiko hängt von der zugrundeliegenden Erkrankung, der Anzahl und dem Gestationsalter vorausgegangener Frühgeburten ab, wobei das Risiko für eine wiederholte Frühgeburt bei Status nach zweimaliger später Frühgeburt bei 38% liegt [7].

Aus populationsbasierten Datenbanken gibt es Anzeichen dafür, dass die steigende Rate an späten Frühgeburten einen wesentlichen Beitrag zum Rückgang intrauteriner und perinataler Todesfälle sowie Geburten nach 40 SSW geleistet hat (Abb. 2). Prospektive Untersuchungen liegen nicht vor [8, 9].

Komplikationen

Verglichen mit Termingeborenen werden die späten Frühgeburten häufiger auf einer neonatalen Intensivstation hospitalisiert und auch öfters rehospitalisiert. Die unmittelbar an die Geburt anschließenden Erkrankungen sind in Abbildung 3 dargestellt.

Neonatale Komplikationen sind gestationsabhängig, zwischen 32 und 39 SSW reduziert sich mit jeder zusätzlichen Woche zur Geburt das Risiko um 23% [11]. Ausgewählte Komplikationen bei Früh- und Termingeborenen in Bezug auf das Gestationsalter bei Geburt stellt Abbildung 4 vor.

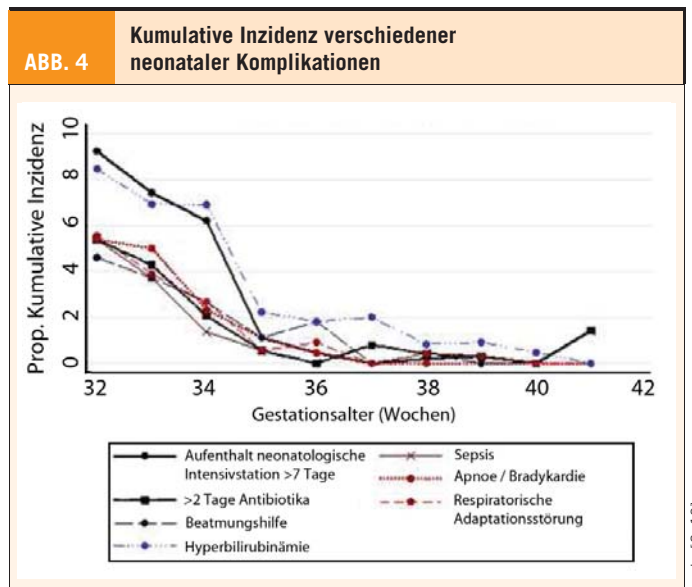
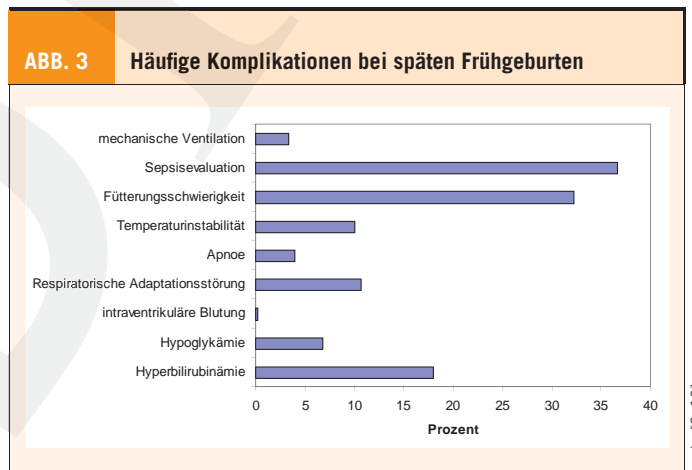
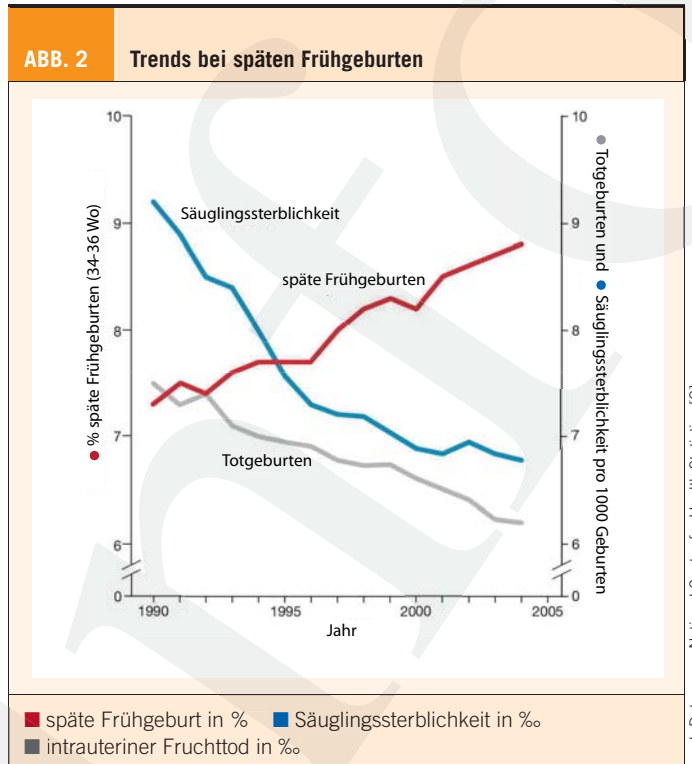
Langfristig, d.h. bei Untersuchungen nach 24 Monaten, zeigen diese Kinder, besonders Knaben, eine moderate verzögerte neurokognitive und psychomotorische Entwicklung, auch wenn andere Einflüsse (z.B. Ausbildung der Eltern) mitberücksichtigt wurden [12]. Eine Erklärung könnte sein, dass das Hirngewicht mit 34 SSW erst 65% des Sollgewichts am Termin beträgt und die Entwicklung von Neuronen und Gliazellen auf zellulärer und molekularer Ebene gestört wird, bzw. zusätzliche Komplikationen postpartum einen partiellen neuronalen Zelltod begünstigen. Reddy et al. konnte in der erwähnten Studie zeigen, dass die neonatale Mortalität von der zu grundlegenden Pathologie der Frühgeburt abhängt. Die Neonatale Mortalität wird entscheidend von der zugrundeliegenden Aetiologie der Frühgeburt beeinflusst (Tab. 2) [5].

Therapie

Die bekannten evidenzbasierten therapeutischen Massnahmen wie Tokolyse, Lungenreifung und Progesteroneinnahme sind zum Teil nur für das Gestationsalter von 22–34 SSW etabliert. Fehlende Empfehlungen internationaler Gesellschaften, mangelhafte Evidenz und die Balancierung zwischen intrauteriner Schädigung bei konservativem Vorgehen und neonataler Morbidität bei aktivem Vorgehen, sowie die Angst vor medicolegalen Konsequenzen erschweren die Entscheidungsfindung.

Lungenreifung

Während die antenatale fetale Lungenreifung mit Corticosteroiden (appliziert zwischen 24 und 34 SSW) zu einer 40 prozentigen Reduktion der respiratorischen Morbidität führt, verbessert die Gabe



TAB. 2 Neonatale Mortalität		
(Neonatale Todesfälle/ 1000 Lebendgeburten)		
	Rate	RR (95% CI)
Keine Indikation	3.3	Referenz
Medizinische Indikation	3.8	1.2 (0.9–1.4)
Geburtshilfliche Indikation	8.8	2.7 (2.3–3.2)
Schwere fetale Fehlbildung	107.9	33.0 (28.1–38.8)
Isolierte spontane Wehen	1.9	0.6 (0.5–0.7)

TAB. 3 Massnahmen, die zur Reduktion einer späten Frühgeburt empfohlen werden		
Präkonzeptionell	Antenatal	Peri- und intrapartal
Beratung/Screening hinsichtlich Risiko assoziiert mit maternalem Alter, BMI, Anämie, Rauchen, Drogenabusus, Gewalt, Stress, Depressionen, fehlender sportlicher Aktivität, Genitalinfektionen	Festlegung des genauen Schwangerschaftsalters (sonographische Terminbestimmung im 1. Trimenon)	Keine elektive Geburt (Einleitung, Sectio caesarea) aus logistischen oder psychosozialen Indikationen vor 39 SSW
Verbessertes Management und Prävention hypertensiver Erkrankungen und DM	Festlegung des Frühgeburtsrisikos bei „vorzeitigen Wehen“ mittels Cervixmessung, fetalem Fibronectin ggf. Progesterongabe (Off label use)	Elektive Resectio in der Regel nicht vor 39 SSW festlegen
Folsäuresupplementierung	Differenziertes Management bei IUGR mit no. Dopplern bzw. milder Präeklampsie	Verbesserte Dokumentation und Indikation für elektive Frühgeburt
Vermeidung von Mehrlingen nach reproduktionstechnischen Massnahmen	Verstärkter Dialog zwischen Arzt und Patientin/Eltern über die potentiellen negativen Folgen einer späten Frühgeburt	

nech: [5, 20]

von Corticosteroiden nach 34 SSW nicht die respiratorische Funktion [13].

Tokolyse

Sowohl Oxytocin antagonisten, Calciumantagonisten als auch Betamimetika werden bis 34 SSW gegeben. Diese zeigen eine tokolytische Wirkung während 48 h, max. 7 Tage, reduzieren aber nicht die Rate an Frühgeburten nach 37 SSW. Da bisher die Tokolyse eng mit der Applikation der fetalen Lungenreifung assoziiert war und Steroide nur bis 34 SSW gegeben werden sollten, wird auch die Gabe von Tokolytika nach 34 SSW nicht empfohlen.

Progesteron

Mehrere randomisierte Studien konnten eine Schwangerschaftsverlängerung unter Einnahme von Progesteron bei Frauen mit Status nach Frühgeburt nachweisen. Das Risiko für eine Frühgeburt vor 37 SSW sank um 50% bei Gabe von 250 mg 17 α -Hydroxyprogesteronecaproat, bzw. Progesteron 100 mg/d vaginal zwischen 16–20 und 34–37 SSW. [14, 15] Den grössten Benefit hatten Frauen mit einer Frühgeburt vor 28 SSW, bei Schwangeren mit einer späten Frühgeburt in der Anamnese ergab sich keine Reduktion [16]. Bei Schwangeren mit einer verkürzten Cervix von 10–20 mm reduzierte die Gabe von Progesteron (200 mg Progesteron/d vaginal bzw. 90 mg Progesterongel/d) das Frühgeburtsrisiko vor 33 und 35 SSW und reduzierte das Risiko für respiratorische Adaptationsstörungen [17, 18]. Bei Zwillingen zeigte die Einnahme von Progesteron keinen schwangerschaftsverlängernden Effekt, d.h. das Frühgeburtsrisiko erhöhte sich sogar teilweise [19].

Prävention

In Tabelle 3 sind die Massnahmen dargestellt, die zur Reduktion einer späten Frühgeburt empfohlen werden [5, 20]. 2006 wurden Empfehlungen zur Optimierung der Versorgung von späten Frühgeborenen vom National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) herausgegeben. Neben einer Aufklärung bei med. Fachpersonen und Eltern hinsichtlich Vulnerabilität der späten Frühgeburt wurde das Ausarbeiten von For-

schungsschwerpunkten gefordert [1]. Es geht nicht darum, Frühgeburten um jeden Preis zu verhindern, sondern es besteht ein differenzierter Handlungsbedarf im Management maternaler/fetaler Erkrankungen [21]. Die zentrale antenatale Betreuung in spezialisierten Zentren scheint einen günstigen Einfluss auf die Schwangerschaftsdauer und die neonatalen Komplikationen zu haben [22].

Prof. Dr. med. Irene Hösli

Chefärztin Klinik für Geburtshilfe u. Schwangerschaftsmedizin
Spitalstrasse 21, 4031 Basel
ihoesli@uhbs.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Rate später Frühgeburt hat in den letzten Jahren besonders stark zugenommen und macht 80% aller Frühgeburten aus.
- ◆ Ca. 80% der Frühgeburten zwischen 34–37 SSW sind nicht vermeidbar.
- ◆ Präkonzeptionelle Beratung, Massnahmen und Information in der Schwangerschaft und unter der Geburt können helfen, einen Teil der späten Frühgeburten zu reduzieren.

Messages clé

- ◆ Le taux de naissances tardives a particulièrement augmenté au cours de ces dernières années, pour atteindre 80% de toutes les naissances prématurées.
- ◆ Environ. 80% des naissances prématurées entre 34–37 semaines de grossesse ne sont pas évitables.
- ◆ Des conseils préconceptionaux, des informations et des mesures prodiguées pendant la grossesse et en cours d'accouchement peuvent contribuer à retarder certaines naissances prématurées tardives.

Literatur:

1. Raju, T.N., et al., Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*, 2006. 118(3): p. 1207-14.
2. Engle, W.A., K.M. Tomashek, and C. Wallman, „Late-preterm“ infants: a population at risk. *Pediatrics*, 2007. 120(6): p. 1390-401.
3. aktuell, B.f.S., *Gesundheit der Neugeborenen*. 2008.
4. Laughon, S.K., et al., Precursors for late preterm birth in singleton gestations. *Obstet Gynecol*. 116(5): p. 1047-55.
5. Reddy, U.M., et al., Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics*, 2009. 124(1): p. 234-40.
6. Holland, M.G., et al., Late preterm birth: how often is it avoidable? *Am J Obstet Gynecol*, 2009. 201(4): p. 404 e1-4.
7. McManemy, J., et al., Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. 196(6): p. 576 e1-6; discussion 576 e6-7.
8. Norman, J.E., C. Morris, and J. Chalmers, The effect of changing patterns of obstetric care in Scotland (1980-2004) on rates of preterm birth and its neonatal consequences: perinatal database study. *PLoS Med*, 2009. 6(9): p. e1000153.
9. Ananth, C.V., C. Gyamfi, and L. Jain, Characterizing risk profiles of infants who are delivered at late preterm gestations: does it matter? *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199(4): p. 329-31.
10. Melamed, N., et al., Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol*, 2009. 114(2 Pt 1): p. 253-60.
11. Bastek, J.A., et al., Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199(4): p. 367 e1-8.
12. Woythaler, M.A., M.C. McCormick, and V.C. Smith, Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics*. 127(3): p. e622-9.
13. Porto, A.M., et al., Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ*. 342: p. d1696.
14. da Fonseca, E.B., et al., Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 188(2): p. 419-24.
15. Meis, P.J., et al., Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*, 2003. 348(24): p. 2379-85.
16. Spong, C.Y., et al., Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: impact of gestational age at previous delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 193(3 Pt 2): p. 1127-31.
17. Hassan, S.S., et al., Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 38(1): p. 18-31.
18. Fonseca, E.B., et al., Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*, 2007. 357(5): p. 462-9.
19. Norman, J.E., et al., Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet*, 2009. 373(9680): p. 2034-40.
20. Damus, K., Prevention of preterm birth: a renewed national priority. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2008. 20(6): p. 590-6.
21. Beinder, E., [Impact of iatrogenic preterm birth on newborn morbidity]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 215(4): p. 133-8.
22. Manuck, T.A., et al., Pregnancy outcomes in a recurrent preterm birth prevention clinic. *Am J Obstet Gynecol*. 204(4): p. 320 e1-6.