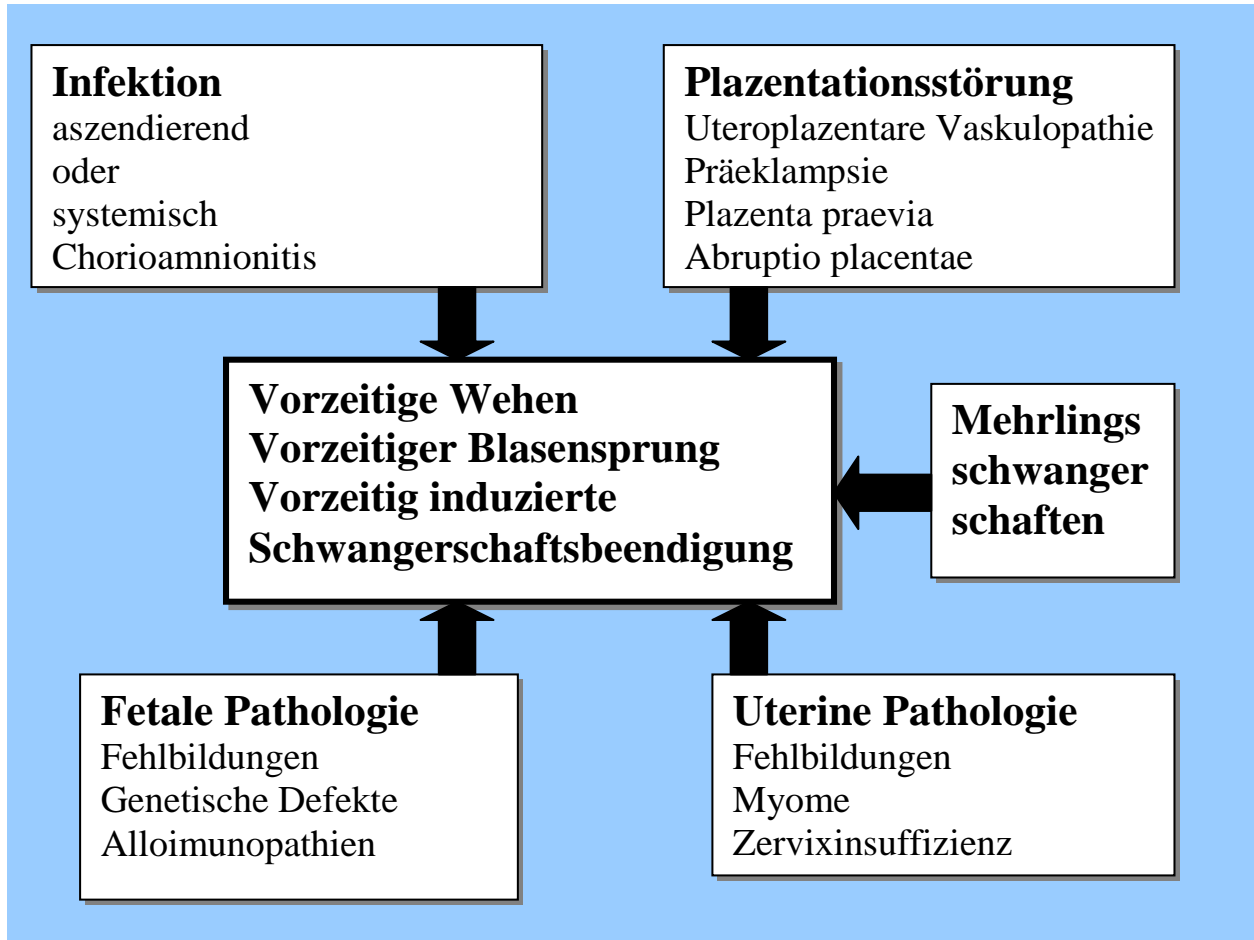


# Frühgeburtlichkeit - was tun als Geburtshelfer ?

Ralf L. Schild

# Frühgeburtlichkeit - Ursachen



nach Schleussner

# Frühgeburtschaftlichkeit

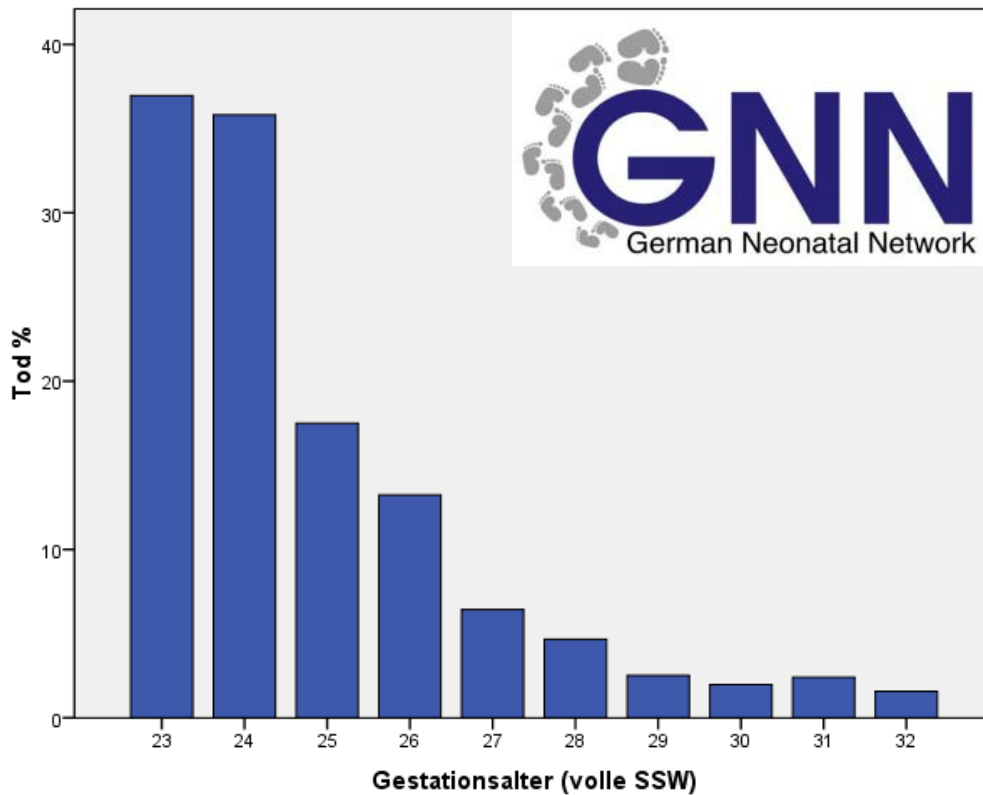
- 50 - 80 % der Fälle mit Wehen → keine Frühgeburt

Aber:

- Frühgeburten sind für **70%** der perinatalen Mortalität verantwortlich.
- Risiko für schwerwiegende Langzeitschäden ↑

# Perinatale Mortalität

Je früher das Alter, desto höher die Mortalität



23. - 27. SSWo.:

Überlebensrate täglich  um 3 %

Rate an neurologischen Handicaps 

Finnström et al., 1997

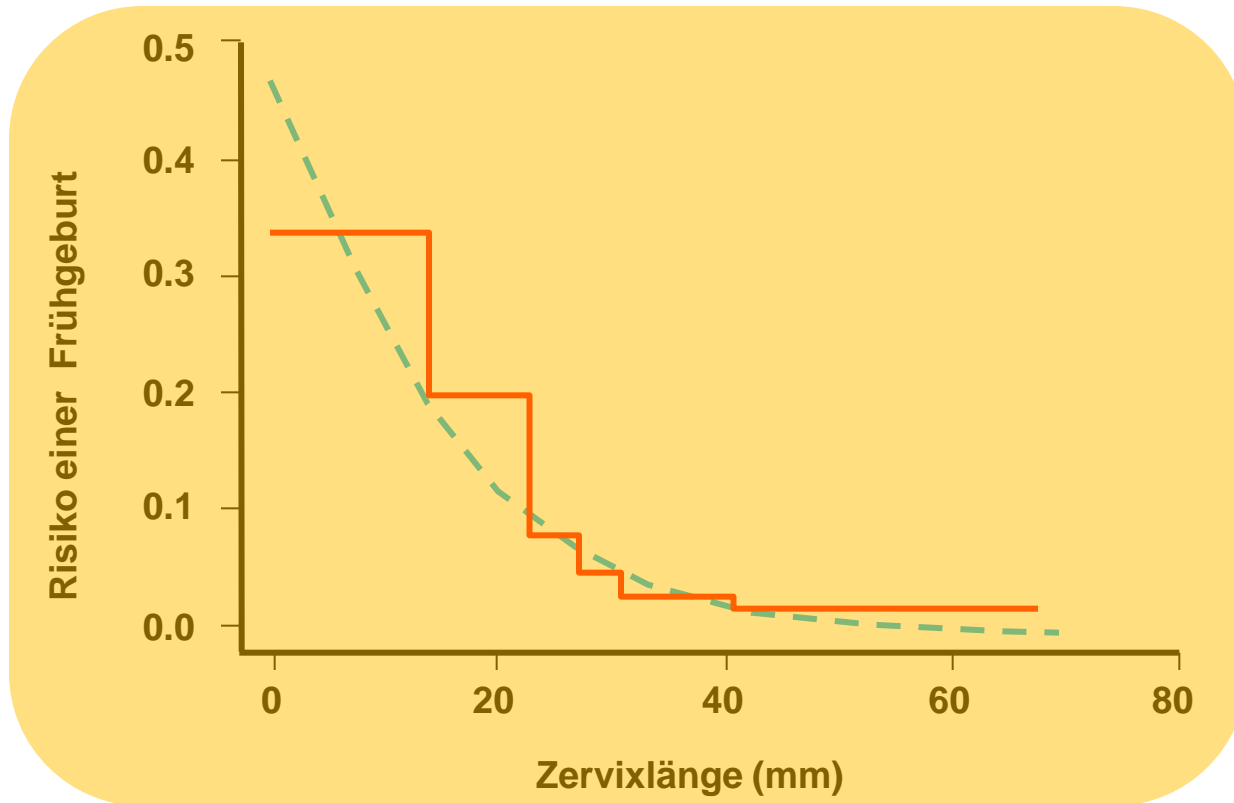
Mortalität

Geburtsgewicht < 1500 g,

n=2408,

Deutschland 2003-2008

# Zervixlänge



Iams JD et al. *N Engl J Med.* 1996;334:567-572

# Zervixlänge 20. - 30. SSWo.: was ist zu kurz ?

- Ohne Risikofaktoren: 15 mm
- Mit Risikofaktoren: 25 mm
- Zwillinge: 25 mm
- Drillinge: 25 mm

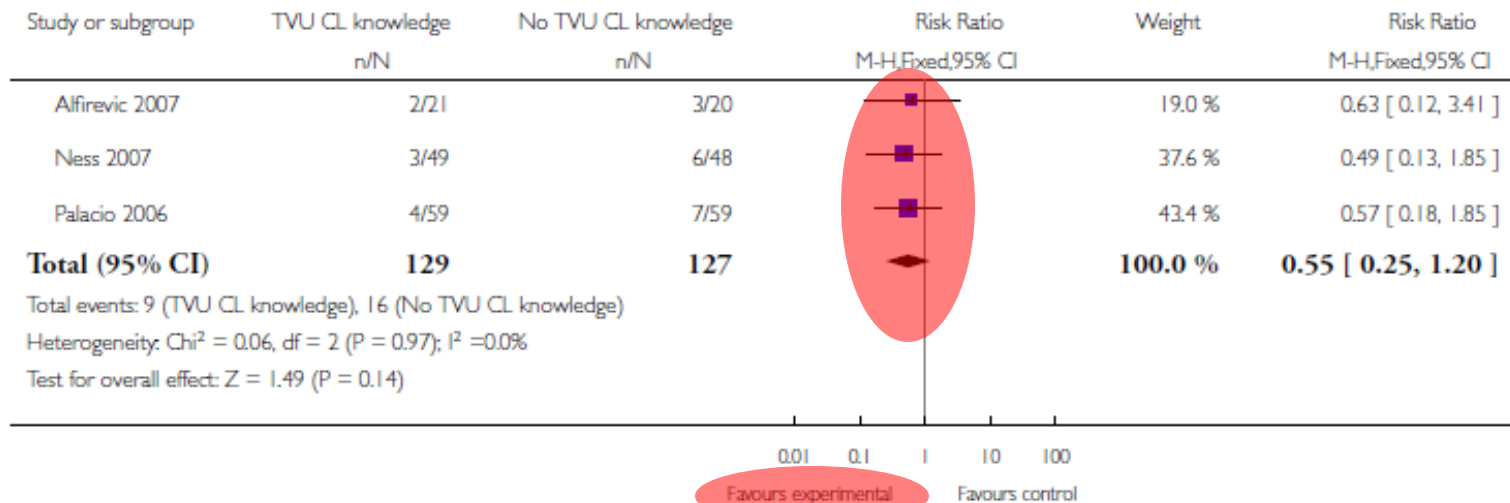
# Zervixdiagnostik - was sagt die Evidenz?

## Analysis 1.2. Comparison 1 TVU CL knowledge versus no knowledge (singletons with PTL), Outcome 2 Preterm birth < 34 weeks.

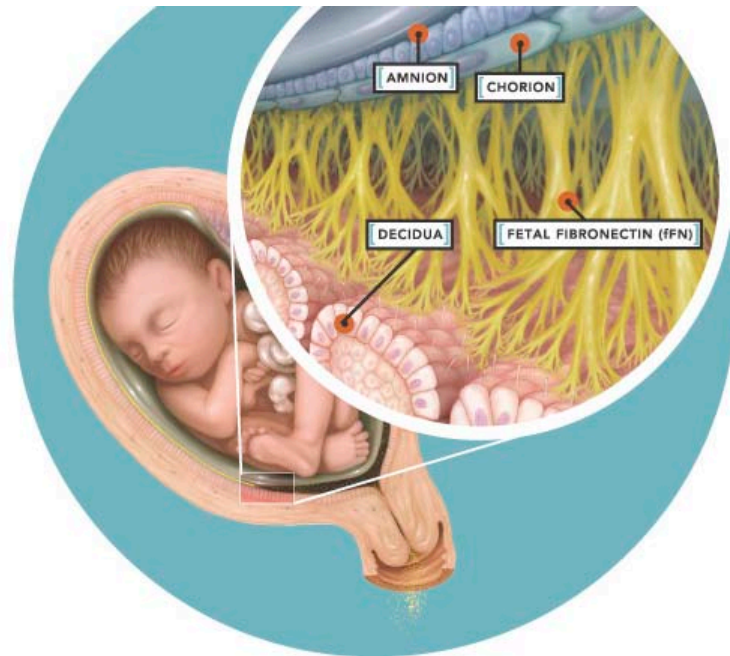
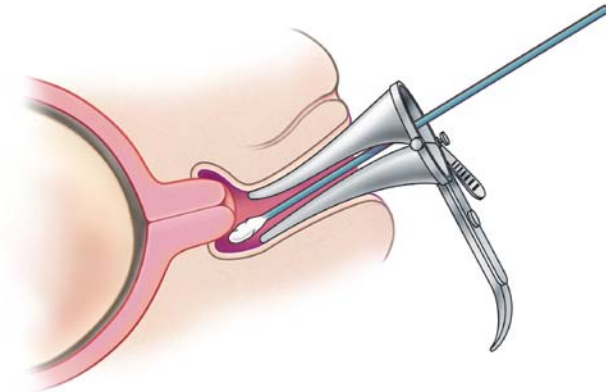
Review: Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery

Comparison: 1 TVU CL knowledge versus no knowledge (singletons with PTL)

Outcome: 2 Preterm birth < 34 weeks

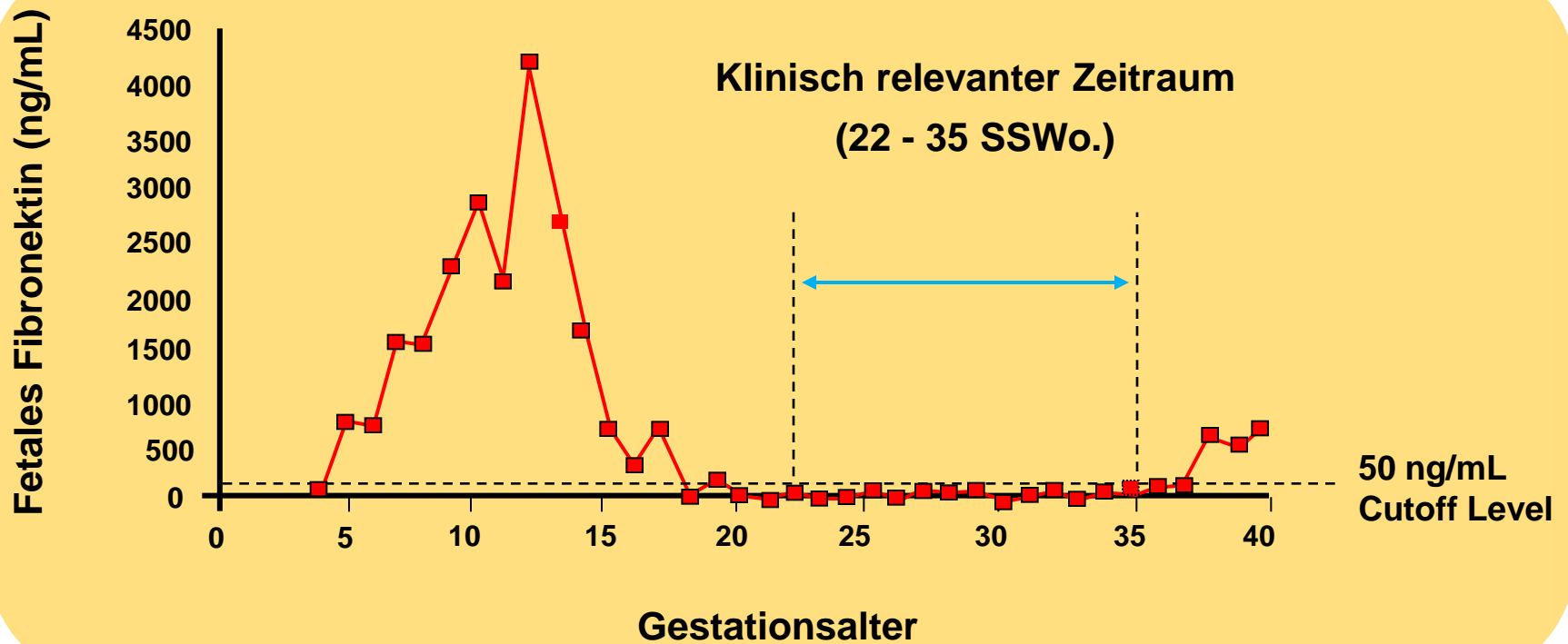


# Biochemische Tests





# Biochemische Tests



Garite TJ et al. *Contemp Obstet Gynecol.* 1996;41:77-93.

# Biochemische Tests

## NIH PRETERM PREDICTION STUDY: risk factors for preterm birth (<32 weeks)

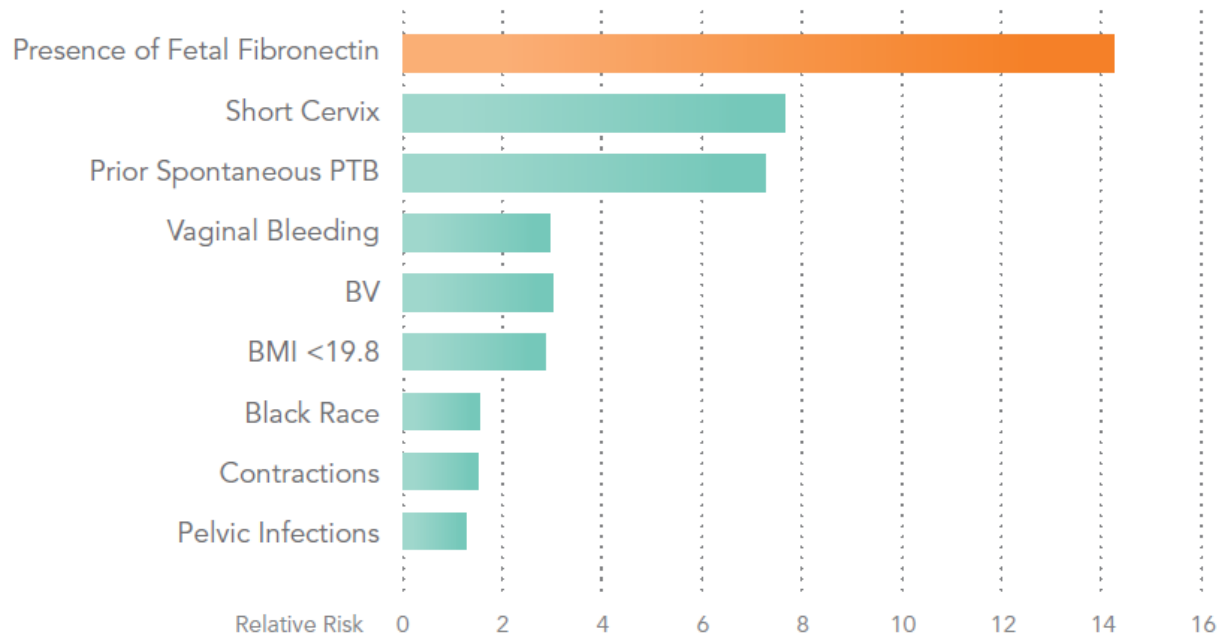


Table adapted from Goldenberg et al, The Preterm Prediction Study: The Value of New vs. Standard Risk Factors in Predicting Early and All Spontaneous Preterm Birth. Am J Public Health. 1998;88:235

# Biochemische Tests

## **Cervical length measurement and cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 testing in prediction of preterm birth in patients reporting uterine contractions**

LEENA RAHKONEN, LEILA UNKILA-KALLIO, MIKA NUUTILA, SUSANNA SAINIO,  
TERHI SAISTO, EEVA-MARJA RUTANEN & JORMA PAAVONEN

*Acta Obstetrica et Gynecologica.* 2009; 88: 901–908

- pIGFBP-1: hoher negativer Vorhersagewert
- Ähnlich wie die Zervixlängenmessung

# Biochemische Tests

## Prediction of Spontaneous Preterm Delivery in Women With Preterm Labor

*Analysis of Multiple Proteins in Amniotic and Cervical Fluids*

*Rose-Marie Holst, MD, PhD, Henrik Hagberg, MD, PhD, Ulla-Britt Wennerholm, MD, PhD,  
Kristin Skogstrand, PhD, Poul Thorsen, MD, PhD, and Bo Jacobsson, MD, PhD*

*(Obstet Gynecol 2009;114:268-77)*

- Zervixlänge, IF- $\gamma$ , IL-6, monocyte chemotactic protein-1:  
gute Prädiktion
- Negativer / **positiver** Vorhersagewert: 74 % / **90%**

# Biochemische Tests



## Infektionsparameter aus abgehendem Fruchtwasser bei Patientinnen mit frühem vorzeitigem Blasensprung

Kunze M., Schwöppe N., Argast P., Otto L., Schäfer W.R

Universitäts-Frauenklinik, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg

- IL-6 und TNF-alpha im abgehenden FW:
  - gute Korrelation mit einer fetalen Infektion,
  - besser geeignet als maternale Serumwerte

# Frühgeburtlichkeit - wann Tokolyse ?

- Spontane vorzeitige Wehentätigkeit  
(Dauer: > 30 sec., Frequenz > 3 / 30 min.)
- **und** Verkürzung der funktionellen Zervixlänge
- und/oder Erweiterung des Muttermundes

# Frühgeburtlichkeit - wann keine Tokolyse ?

- Kindliche Indikation zur Entbindung
- Mütterliche Indikation zur Entbindung
- Amnioninfektionssyndrom
- Letale Fehlbildung des Feten

# Tokolyse: Effekt

- Signifikante Verlängerung der Tragzeit um **2 bis 7 Tage** gegenüber Placebo (*EL Ia*)
- Dies hat nach vorliegender Datenlage aber **keinen** Effekt auf die perinatale Mortalität.

Gyetvai et al., 1999



# Frühgeburtslichkeit: Fakten I

- Es gibt kein First-line Tokolytikum.
- Orale Tokolyse mit Partusisten und/oder Magnesium ohne erwiesenen Nutzen
- Kombination von Tokolytika nicht optimal

# Frühgeburtlichkeit: Fakten II

- Dauertokolyse > 48 h meist nicht indiziert
- Ausnahmen können sein:
  - Symptomatische Placenta praevia
  - Frühes Gestationsalter (< 30 SSWo.)

# Frühgeburtlichkeit: Fakten III

**RDS- Prophylaxe (2 x 12 mg i.m. im Abstand von 24h)**

# Fakten IV: RDS- Prophylaxe - wie oft ?

## Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial

*Kellie E Murphy, Mary E Hannah, Andrew R Willan, Sheila A Hewson, Arne Ohlsson, Edmond N Kelly, Stephen G Matthews, Saroj Saigal, Elizabeth Asztalos, Susan Ross, Marie-France Delisle, Kofi Amankwah, Patricia Guselle, Amiram Gafni, Shoo K Lee, B Anthony Armson, for the MACS Collaborative Group\**

**Lancet 2008; 372: 2143-51**

**Interpretation** Multiple courses of antenatal corticosteroids, every 14 days, do not improve preterm-birth outcomes, and are associated with a decreased weight, length, and head circumference at birth. Therefore, this treatment schedule is not recommended.

# Fakten V: RDS- Prophylaxe - wie oft ?

## Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial

Thomas J. Garite, MD; James Kurtzman, MD; Kimberly Maurel, MSN;  
Reese Clark, MD; for the Obstetrix Collaborative Research Network

Am J Obstet Gynecol 2009;200:248.e1-248.e9.

**CONCLUSION:** Administration of a single rescue course of ACS before 33 weeks improves neonatal outcome without apparent increased short-term risk.

# Frühgeburtlichkeit: Fakten VI

In-utero Verlegung in ein Perinatalzentrum

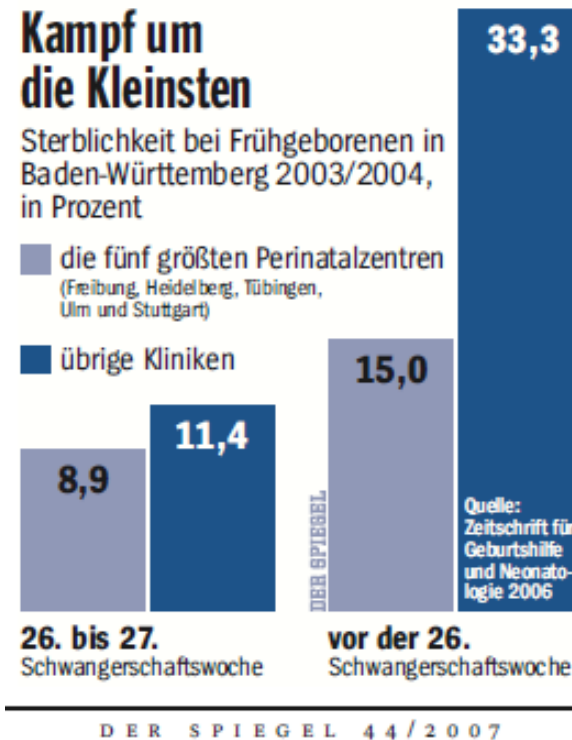
# Geboren am falschen Ort

Lobbyistenverbände im Gesundheitssystem streiten erbittert darüber, in welchen deutschen Kliniken Frühgeborene behandelt werden dürfen. Es geht um sehr viel Geld – und das Leben einiger tausend Babys im Jahr. Die Gesundheitsministerin ist machtlos.

Mortalität und Morbidität sehr unreifer Frühgeborener in Baden-Württemberg in Abhängigkeit von der Klinikgröße. Ist der derzeitige Grad der Regionalisierung ausreichend?

H. D. Hummler<sup>1</sup>  
C. Poets<sup>2</sup>  
M. Vochem<sup>3</sup>  
R. Hentschel<sup>4</sup>  
O. Linderkamp<sup>5</sup>

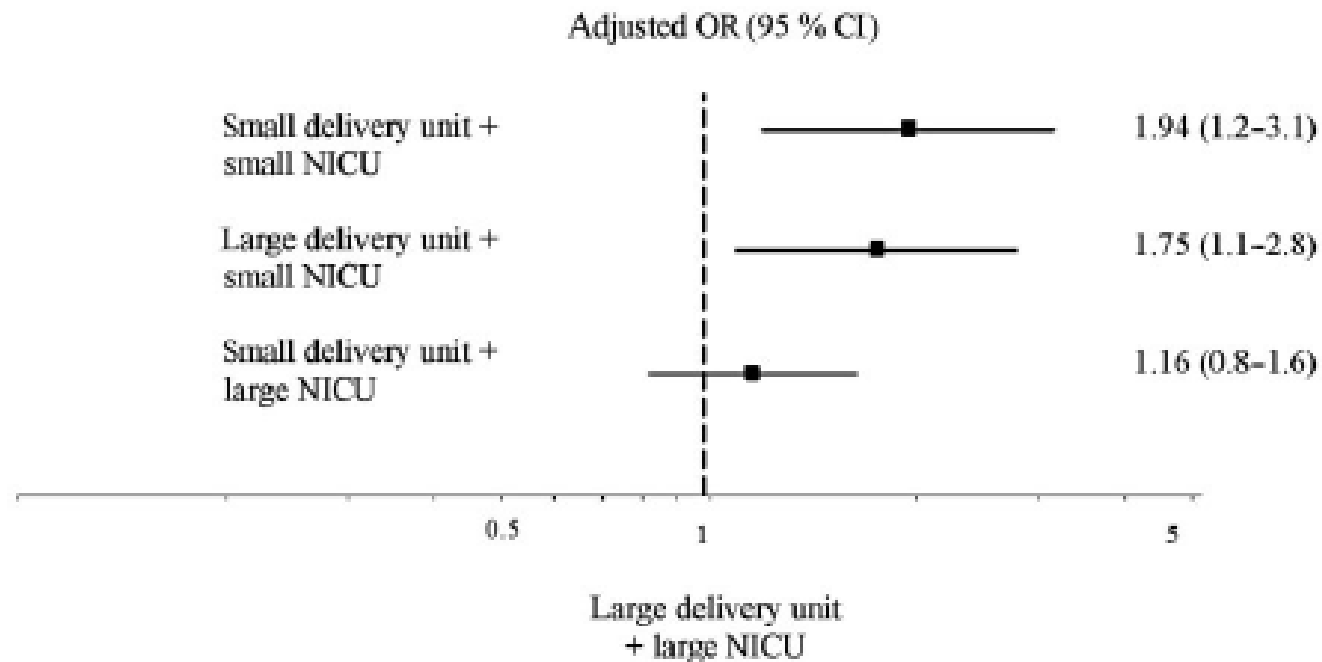
Z Geburtsh Neonatol 2006; 210: 6–11



# Hospital Volume and Neonatal Mortality Among Very Low Birth Weight Infants

Dorothee B. Bartels, PhD, MSc<sup>1,2</sup>, David Wypij, PhD<sup>3</sup>, Paul Wenzlaff, Olaf Dammann, MD<sup>4,5</sup>, Christian F. Poets, MD<sup>1</sup>

*Pediatrics* 2006;117;2206-2214





# Frühgeburtlichkeit: Fakten VII

- Absolute Bettruhe, i.v. Hydratation, Sedierung oder Gestagene sind nicht angezeigt.
- Mehrlinge - kein Nutzen von Bettruhe nachgewiesen; Reduktion körperlicher Aktivität sinnvoll, aber ohne Evidenz
- Nebenwirkungen (EL IIb):  
Atosiban < Nifedipin < Betasympathikomimetika

# Abstrich - welche Bakterien behandeln ?

- Chlamydien
- Gonokokken
- Staphylococcus aureus
- Streptokokken der Gruppe **A**
- Trichomonaden

# Frühgeburtslichkeit und Antibiotika

## Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis

Carolyn E. Hutzal, MD; Elaine M. Boyle, MD; Sara L. Kenyon, MA; Jennifer V. Nash, BHSc; Stephanie Winsor, MD; David J. Taylor, MD; Haresh Kirpalani, BM, MSc

Am J Obstet Gynecol 2008;199:620.e1-620.e8.



- Antibiose bei Frühgeburtsbestrebungen und stehender Fruchtblase: kein erwiesener Nutzen

# Frühgeburtlichkeit und Antibiotika

## Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial

*S Kenyon, K Pike, D R Jones, P Brocklehurst, N Marlow, A Salt, DJ Taylor*

*Lancet 2008; 372: 1319-27*



- Erythromycin: Rate an funktionellen Schwächen 
- Erythromycin: Rate an spastischer Zerebralparese 

# Frühgeburtslichkeit und Antibiotika

## Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy

GG Donders,<sup>a,b,c</sup> K Van Calsteren,<sup>a,b,c</sup> G Bellen,<sup>a</sup> R Reybrouck,<sup>d</sup> T Van den Bosch,<sup>a,c</sup> I Riphagen,<sup>a</sup>  
S Van Lierde<sup>e</sup>

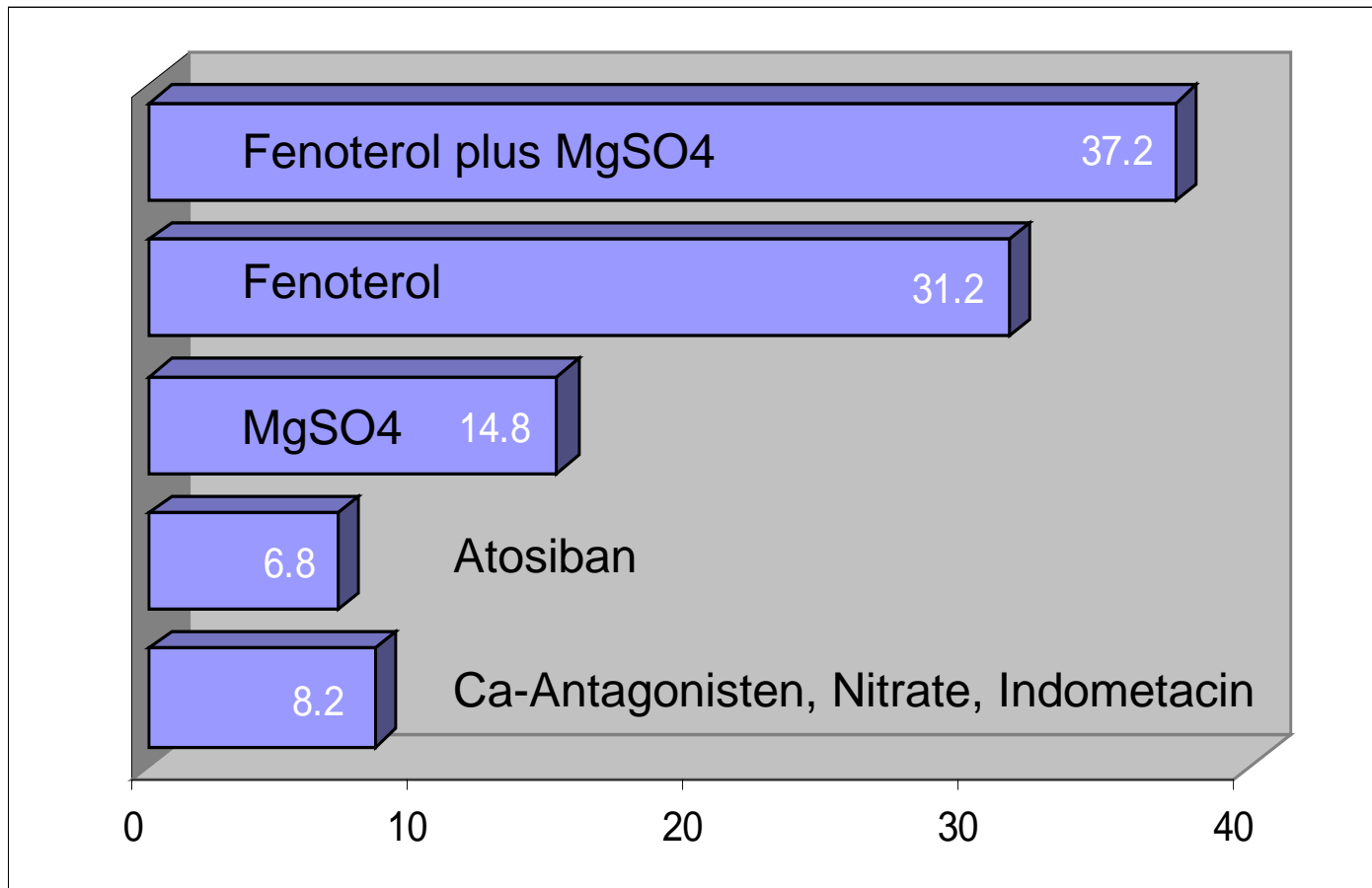
BJOG 2009;116:1315–1324.

- Normale Flora: Risiko einer Frühgeburt um 75 % 
- Fehlende Laktobazillen, partielle bakterielle Vaginose, *Mycoplasma hominis*: Risiko einer Frühgeburt 

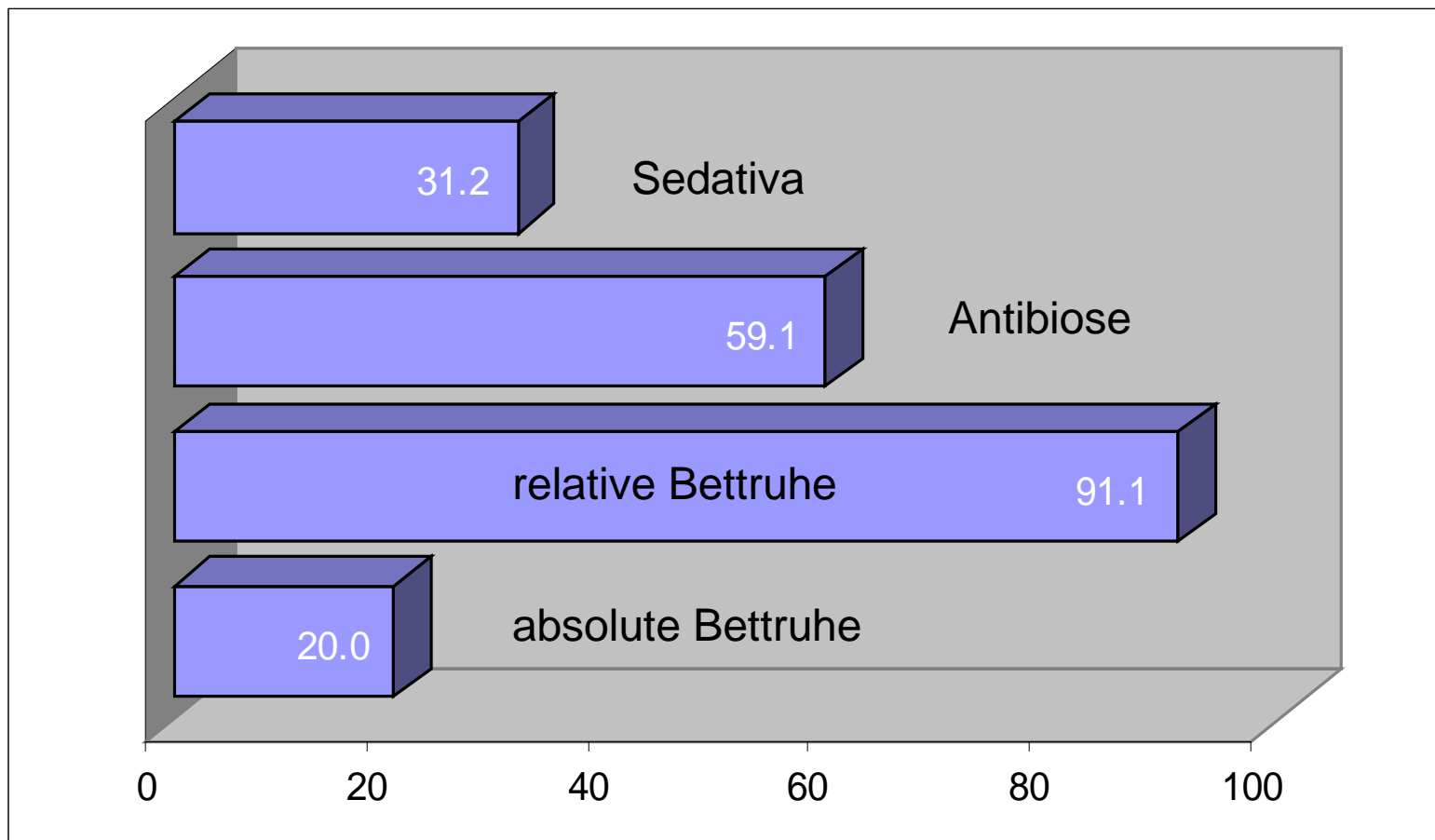
# Fragebogenaktion zur Tokolyse

- Alle geburtshilflichen Kliniken in (D) 2004
- n = 978
- Rücklaufquote 53.1 %, d.h. n = 520

# Welches Tokolytikum ?

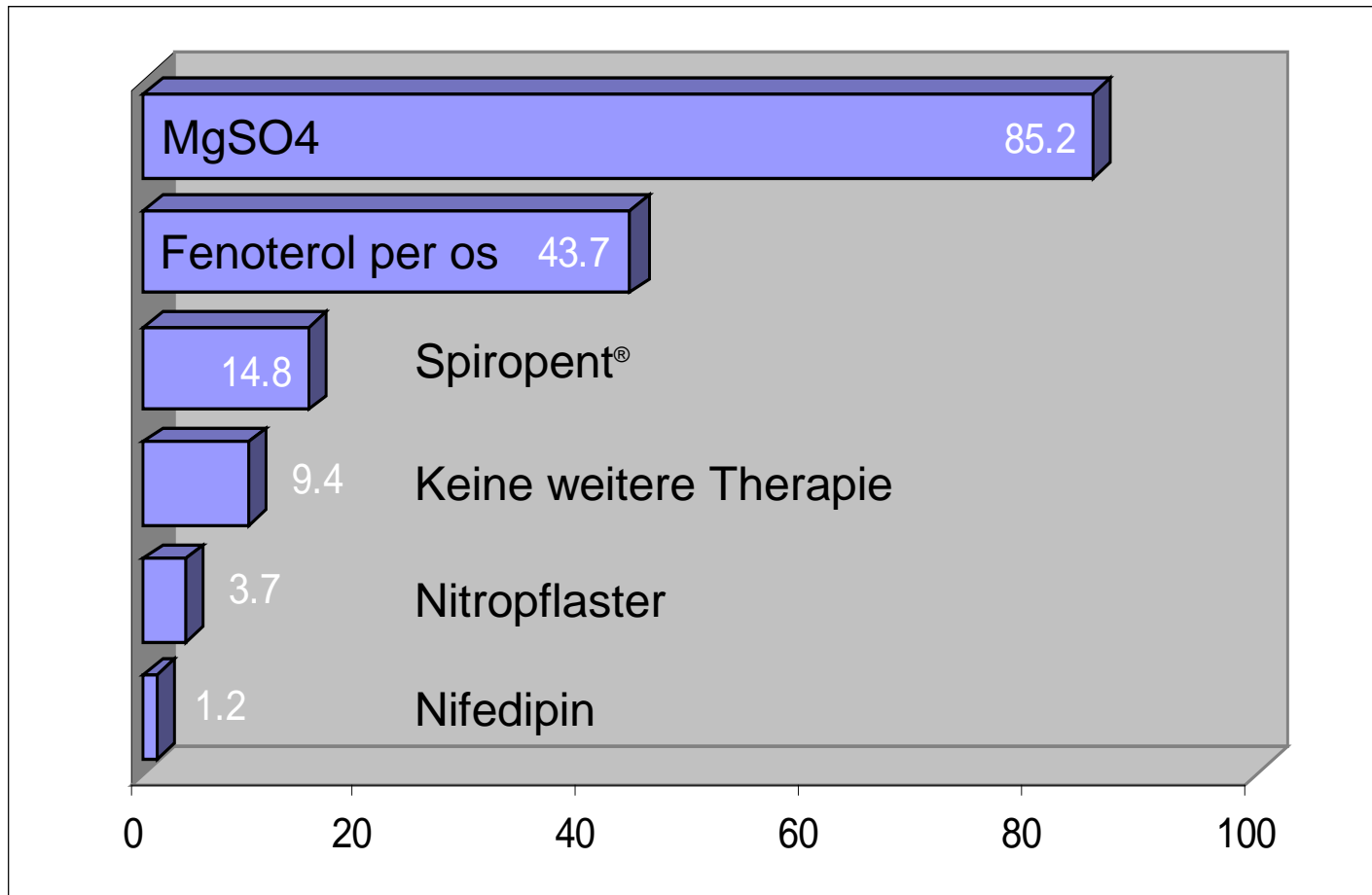


# Welche anderen Maßnahmen ?





# Nicht-parenterale Erhaltungstherapie ?



# $\beta$ -Mimetika: Nebenwirkungen I



- Herz-Kreislaufsystem:

Tachykardie, systolischer RR-Anstieg, diastolischer RR-Abfall, supraventrikuläre Tachyarrhythmien, Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, Herzinfarkt

- Lunge:

Lungenödem in bis zu 5% der Fälle

# β-Mimetika: Nebenwirkungen II

- Niere: antidiuretischer Effekt, bis zu 50% Ausscheidung 
- Metabolismus : Glukose bis zu 40% 
- GI-trakt: Obstipation bis hin zum paralytischen Ileus
- Urogenitaltrakt: Herabsetzung der Motilität der Harnwege

Besinger & Iannucci, 2000

# β-Mimetika: Nebenwirkungen III

## Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study

Roel de Heus, registrar of obstetrics and gynaecology,<sup>1</sup> Ben Willem Mol, professor of perinatology and clinical epidemiology,<sup>2,3</sup> Jan-Jaap H M Erwich, gynaecologist and perinatologist,<sup>4</sup> Herman P van Geijn, professor of obstetrics,<sup>5</sup> Wilfried J Gyselaers, gynaecologist and perinatologist,<sup>6</sup> Myriam Hanssens, professor of obstetrics,<sup>7</sup> Linda Härmark, pharmacologist,<sup>7</sup> Caroline D van Holsbeke, gynaecologist and perinatologist,<sup>9</sup> Johannes J Duvekot, gynaecologist and perinatologist,<sup>6</sup> Fred F A M Schobben, professor of pharmacology,<sup>8</sup> Hans Wolf, gynaecologist and perinatologist,<sup>3</sup> Gerard H A Visser, professor of obstetrics<sup>1</sup>

BMJ

BMJ 2009;338:b744

## Rhabdomyolysis caused by tocolytic therapy with ritodrine hydrochloride

L. Verriello \*, D. D'Amico, G. Pauletto, G.L. Gigli, P. Bergonzi

Neuromuscular Disorders 19 (2009) 718–720

- Massiver Anstieg der CK- Werte
- Myoglobinurie

# Ca<sup>2+</sup> - Antagonisten

- Blockade der spannungsabhängigen Ca<sup>2+</sup>-Kanäle
- Hemmung sowohl Prostaglandin-induzierter als auch Oxytozin-induzierter Kontraktionen
- Nicht zugelassen als Tokolytikum

# Ca<sup>2+</sup> - Antagonisten: Nebenwirkungen

- Insbesondere Hypotonie und Tachykardie
- Flush
- Hypokaliämie, Hypoglykämie
- Transaminasenerhöhung

# Ca<sup>2+</sup> - Antagonisten: Nebenwirkungen

Calcium channel blockers for tocolysis: A review of their role and safety following reports of serious adverse events

S.G. Oei \*

European Journal of Obstetrics & Gynecology and  
Reproductive Biology 126 (2006) 137–145

- Keine Gabe mit anderen Tokolytika
- Tabletten nicht zerkauen lassen
- *Cave*: Mehrlingsgraviditäten, kardiale Anamnese
- Monitoring des Blutdrucks, CTG- Überwachung

# Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Review)

King JE, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B



- $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten sollten Tokolytika der 1. Wahl sein.
- Profil günstiger als bei  $\beta$ -Mimetika



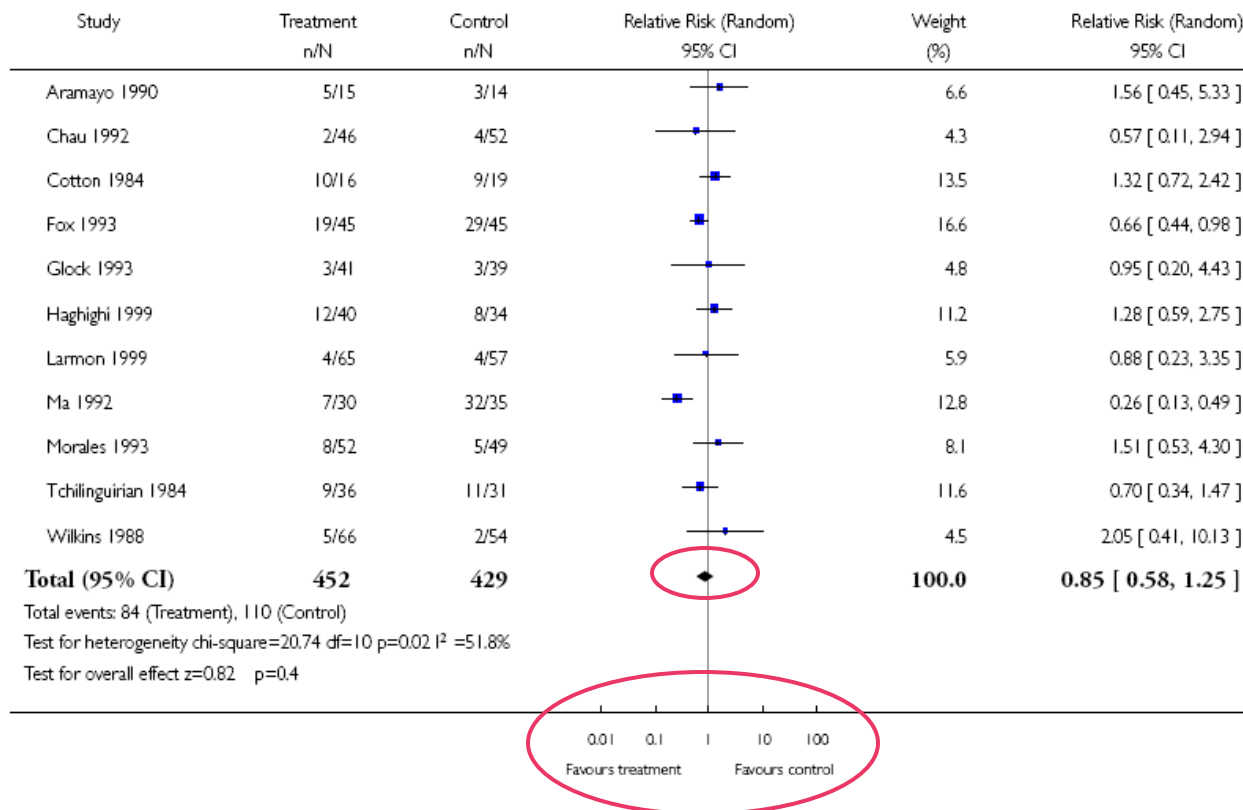
# Magnesium = ineffektives Tokolytikum

## Analysis 01.01. Comparison 01 Magnesium sulphate versus comparison group - all included trials, Outcome 01 Birth <48 hours after trial entry

Review: Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour

Comparison: 01 Magnesium sulphate versus comparison group - all included trials

Outcome: 01 Birth <48 hours after trial entry

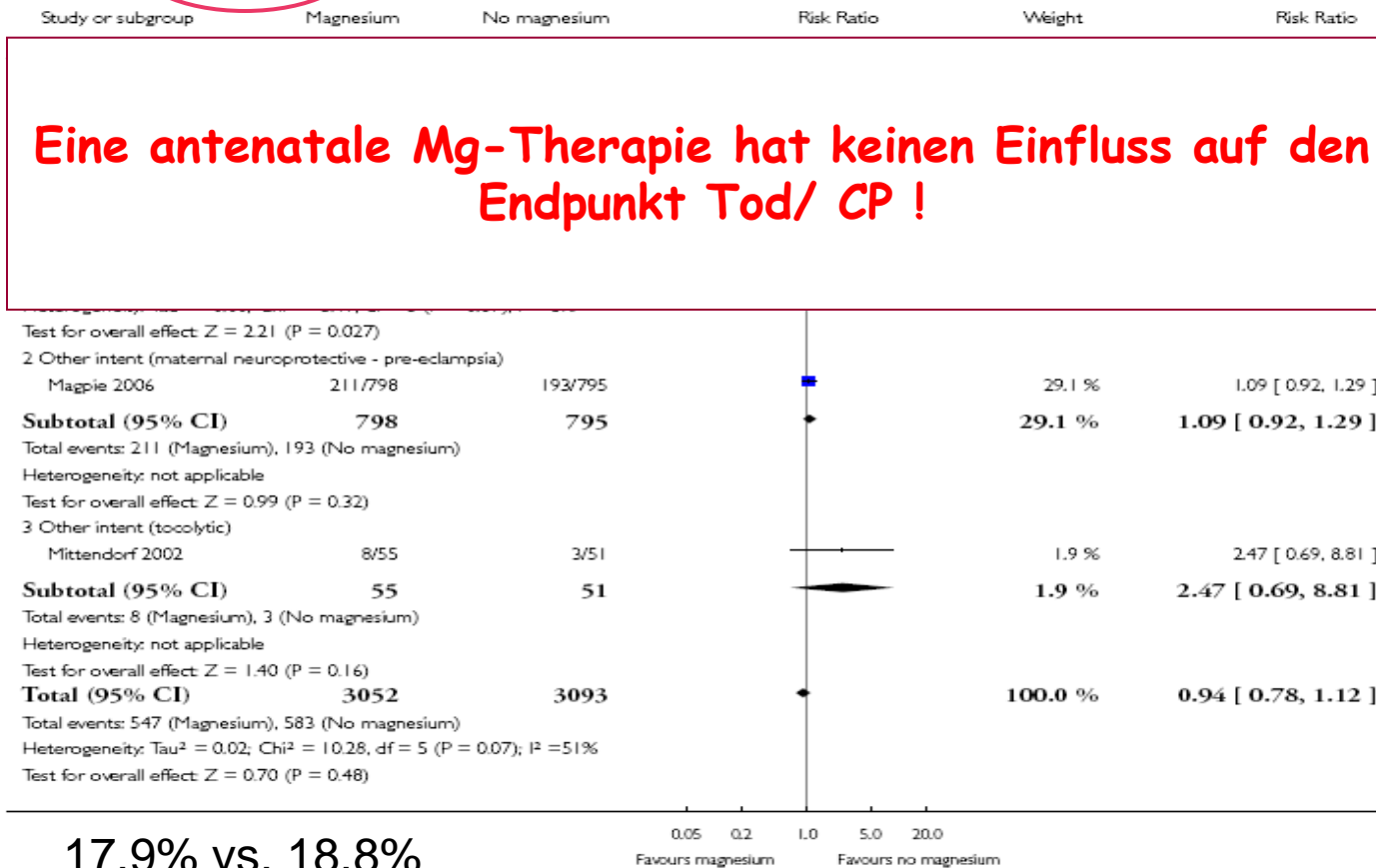


# Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus

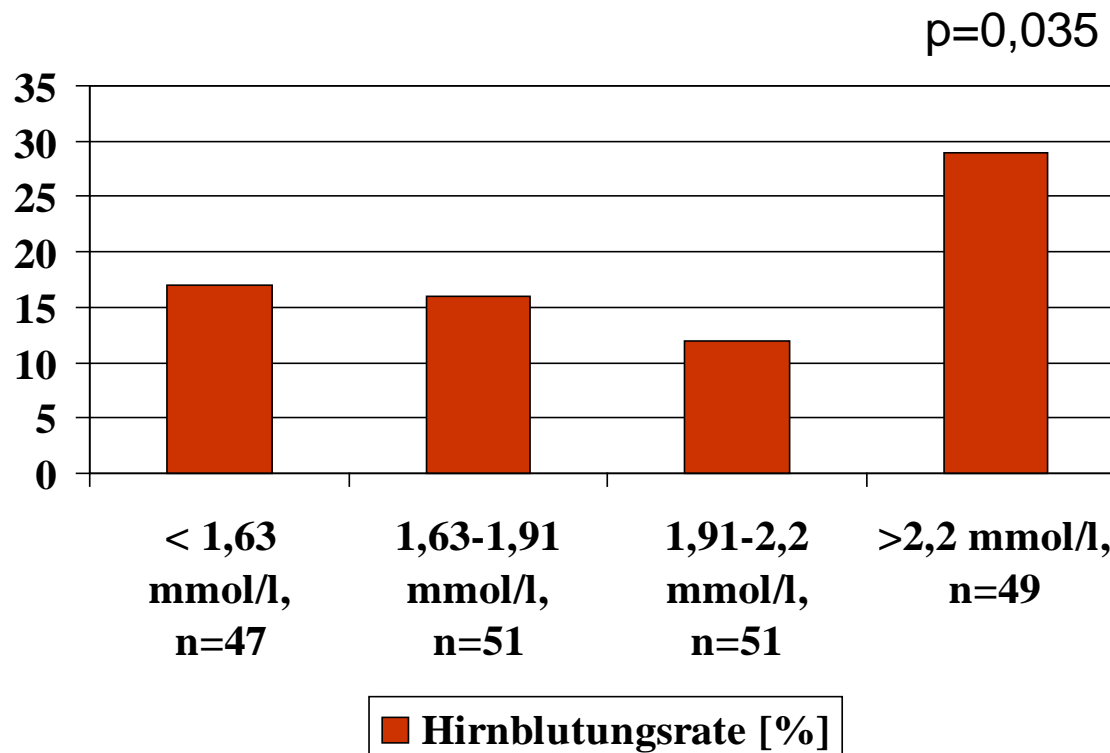
Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D

Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.

Outcome: **11 Death or cerebral palsy**



Hirnblutungen traten bei sehr kleinen Frühgeborenen häufiger bei Kindern mit hohen maternalen Mg-Spiegeln auf.



**Göbel UKK Lübeck**  
Retrospektive unizentrische  
Datenauswertung  
(GA 28,0 SSW, GG 1024 g)

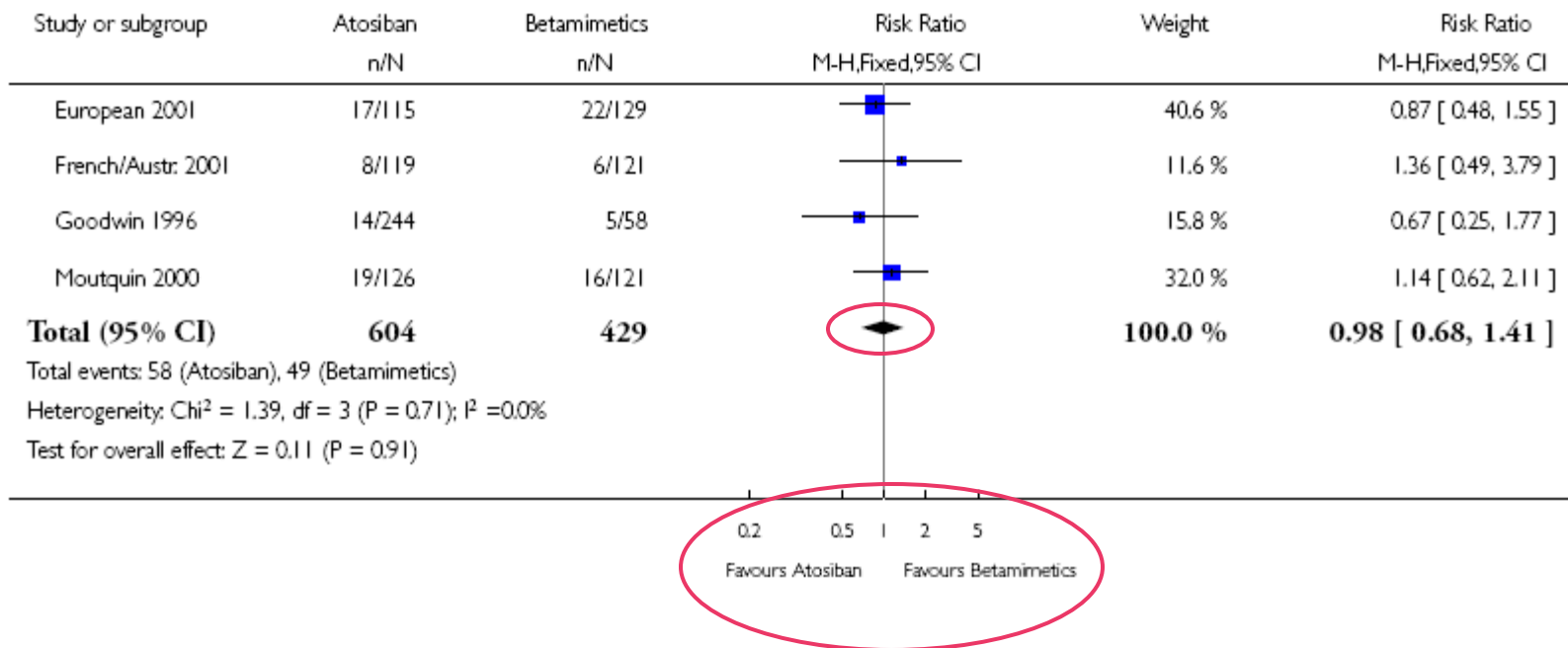
# Atosiban = Tratocile®

## Analysis 2.5. Comparison 2 Atosiban versus betamimetics, Outcome 5 Birth within 48 hours of initiation of treatment.

Review: Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour

Comparison: 2 Atosiban versus betamimetics

Outcome: 5 Birth within 48 hours of initiation of treatment



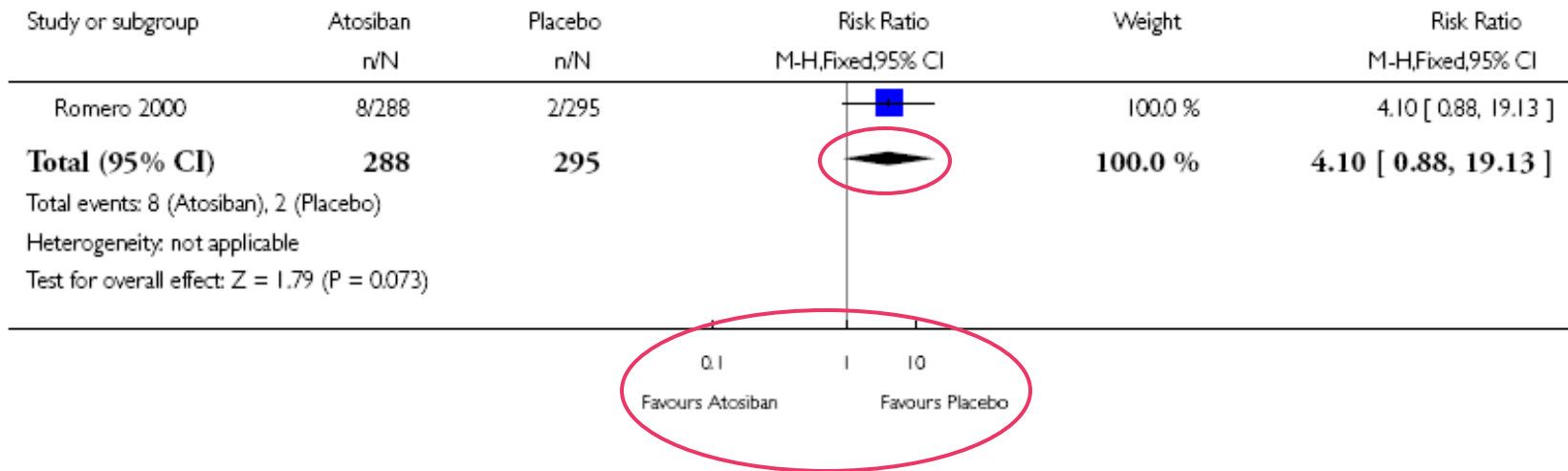
# Atosiban = Tratocile®

## Analysis 1.3. Comparison 1 Atosiban versus placebo, Outcome 3 Neonatal death (up to 28 days).

Review: Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour

Comparison: 1 Atosiban versus placebo

Outcome: 3 Neonatal death (up to 28 days)



# Atosiban = Tratocile<sup>®</sup>

- Atosiban mit weniger maternalen Nebenwirkungen als  $\beta$ -Mimetika
- Nach bisheriger Datenlage nicht effektiver als  $\beta$ -Mimetika oder Placebo
- Dafür aber wesentlich teurer

# Indomethacin

- Hemmung der Cyclooxygenase (COX)
- COX in hoher Konzentration im Myometrium
- Orale oder rektale Applikation
- Cave: Konstriktion des Ductus arteriosus  
Oligohydramnion  
Ulkusbildung


# Indomethacin

## OBSTETRICS

### Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes

Sanjiv B. Amin, MD; Robert A. Sinkin, MD, MPH; J. Christopher Glantz, MD, MPH

NOVEMBER 2007 American Journal of Obstetrics & Gynecology 486.e2

- Gutes Tokolytikum
- aber: Rate an PVL und NEC 



# NO - Donatoren Glyceryl-Trinitrat (GTN)

## Dosierung:

↓ Notfall-Tokolyse: 60 - 180  $\mu\text{g}$  i.v. als Bolus

↓ Kurzzeit-Tokolyse: 50 - 500  $\mu\text{g}$  i.v. als KI

↓ NO- Pflaster: 10 mg / 24 h

Eliminationshalbwertszeit: wenige Minuten

Lees et al., 1994; David et al., 1998; Smith et al., 1999

# Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour (Review)

Duckitt K, Thornton S



- Derzeit noch unzureichende Datenlage
- Deshalb (noch) keine Routinetherapie

# Tokolytika - was gibt es Neues ?

Investigation of  $\beta_2$ -adrenoceptor subtype selectivity and organ specificity for bedoradrine (KUR-1246), a novel tocolytic beta-adrenergic receptor stimulant

Yoshihito Inoue, Toshiyuki Yoshizato and Tatsuhiko Kawarabayashi

*J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 35, No. 3: 405-413, June 2009*

- Bedoradrin: hohe  $\beta_2$ - Selektivität  
Spezifität für den Uterus
- Viel versprechende Alternative

# Entbindung - keine Evidenz für eine routinemäßige Sectio

## Infant mortality of very preterm infants by mode of delivery, institutional policies and maternal diagnosis

U. HÖGBERG<sup>1,2</sup> & P.A. HOLMGREN<sup>1</sup>

*Acta Obstetrica et Gynecologica*. 2007; 86: 693–700



# Fazit

- **Zervixlängenmessung** und **biochemische Tests**
- **Kurzzeitige Tokolyse** sinnvoll und gerechtfertigt
- RDS - Prophylaxe
- Verlegung in ein PNZ

# Tokolytika

Stoffgruppe	Zugelassen zur Tokolyse	Wirksamkeit gegenüber Placebo	Nebenwirkungen	Administration
Betasymphomimetika	Fenoterol (Partusisten®)	Nachgewiesen	+++ Als Bolustokolyse ++	Intravenös
Oxytocinrezeptor-antagonisten	Atosiban (Tractocile®)	Nachgewiesen	+	Intravenös
Calciumantagonisten	Nein	Nicht untersucht	+ - ++	Oral
Magnesium	Magnesiumsulfat	Nicht nachgewiesen	+++	Intravenös
Indomethacin	Nein	Nachgewiesen	+ (Mutter) +++ (Fet)	Oral
NO-Donatoren	Nein	Datenlage nicht ausreichend	+ - ++	transdermal

# Tokolytika - Dosierung

	Dosierung
Fenoterol	Intravenös über Perfusor/Infusomat Beginn: 2 µg/min. Steigerung um 0,8 µg alle 20 min (4 µg/min maximal) Perfusor - Bolustokolyse: Beginn: 3-5 µg alle 3 min.
Tractocile	Intravenös über Perfusor/Infusomat - 6,75 mg über 1 min (Bolus) - 18,00 mg/h über 3 h = 300 µg/min - 6.00 mg/h über 15-45 h = 100 µg/min
Nifedipin	Oral Die optimale Dosis von Nifedipin zur Behandlung vorzeitiger Wehen wurde bisher nicht eindeutig definiert. Eine gebräuchliche Dosierung ist die Verabreichung von - 10 mg oral alle 20 Minuten mit bis zu 4 Dosen (Aufsättigung), gefolgt von - 20 mg oral alle 4 bis 8 Stunden. Alternativ kann nach der Aufsättigung ein retardiertes Nifedipin (Nifedipin CR 30, 60) in 2 oder 3 Dosen mit einer Höchstdosis von 150 mg/die verabreicht werden
Magnesium	Intravenös über Perfusor/Infusomat - 4-6 g als Bolus über 15-30 min - 1-2 (-3) g/h
Indomethacin	Oral/Rektal Beginn: 50 mg, Fortsetzung: 25 mg alle 4-6 h Rektal: 100 mg, Fortsetzung oral: 25 mg alle 4-6 h (nicht länger als 48 h, nur bis 32 SSW)
NO-Donatoren	Transdermal Die optimale Dosis von NO-Donatoren zur Behandlung vorzeitiger Wehen wurde bisher nicht eindeutig definiert. Bisher in Studien verwendete Dosierungen sind 1-2 Pflaster mit 10 mg/die bis 1-2 Pflaster