

Prävention der Frühgeburt

Stellenwert heutiger Massnahmen und Aspekte der Nifedipin-Tokolyse

In den letzten Jahrzehnten liess sich trotz aller präventiver Massnahmen die Frühgeburtenrate nicht senken. Dennoch gibt es viel versprechende, auch neue Ansätze, die Schwangerschaftsdauer um einige Zeit zu verlängern. Hierzu gehört vor allem die prophylaktische Verabreichung von Gestagenen. Bekannterweise erreicht die Tokolyse eine geringe Verlängerung der Schwangerschaftsdauer, die zur Lungenreifungsinduktion genutzt werden kann. In diesem Beitrag wird gesondert über Erfahrungen mit der Nifedipin-Gabe am Zürcher Universitätsspital berichtet.

FRANZISKA KRÄHENMANN, TINA ZODAN MARIN, RAHEL MEIER, ERNST BEINDER, ROLAND ZIMMERMANN

Durch diese Präventionsmassnahmen kann häufig einige Tage Zeit gewonnen werden für die Gabe und Wirksamkeit von Kortikosteroiden zur Induktion der kindlichen Lungenreife und auch zur Verlegung der Schwangeren in ein Perinatalzentrum.

Ursachen der Frühgeburlichkeit heute

Fünf von zehn Frühgeburten entstehen aufgrund spontaner Wehen. Drei von zehn Frühgeburten geschehen in Folge eines frühen vorzeitigen Blasenrungs. Zwei von zehn sind so genannte medizinisch indizierte Frühgeburten bei mütterlicher oder fetaler Komplikation (z.B. Entbindung bei Präeklampsie der Mutter oder bei schwerer intrauteri-

ner Wachstumsretardierung). Der Anteil medizinisch indizierter Frühgeburten ist in den letzten Jahren angestiegen und lag in mancher Zentrumsambulanz höher als 20 Prozent.

Primäre und sekundäre Präventionsmöglichkeiten

Bei erhöhtem Risiko oder Zeichen von Frühgeburtsbestrebungen werden die in der *Tabelle 1* aufgeführten Massnahmen zur Vermeidung beziehungsweise Hinauszögerung der Frühgeburt empfohlen.

Primäre Prävention

Zervixcerclage

Die Assoziation zwischen sonografisch erfasster verkürzter Zervixlänge in der 22. bis 24. Schwangerschaftswoche (SSW) und Frühgeburlichkeit ist zwar evident, aber es ist derzeit noch unklar, wie gefährdete Schwangere behandelt werden sollen. In der randomisierten Studie von To et al. (2), in der bei 47 123 Frauen in der 22. bis 24. SSW die Zervixlänge gemessen wurde, ergab sich: Bei 253 Schwangeren wurde eine Zervixlänge von ≤ 15 mm festgestellt. 127 dieser Frauen wurden in die Cerclagegruppe und 126 Frauen in die Kontrollgruppe (ohne Cerclage) randomisiert. Die Häufigkeit der Frühgeburt vor der 33. (+0) Schwangerschaftswoche unterschied sich aber in beiden Gruppen nicht signifikant.

Demgegenüber sind in der Literatur einige Beobachtungsstudien mitgeteilt, die in individuellen Fällen eine erfolgreiche Schwangerschaftsverlängerung nach Cerclage (wegen einer Zervixverkürzung) zeigen konnten.

Die Cochrane Database (3), die sieben randomisierte Studien zu diesem Thema enthält, konnte das positive Resultat der Cerclage bei sonografisch verkürzter Zervix statistisch nicht nachweisen. In unserer Klinik gehen wir deshalb so vor, dass wir bei jeder einzelnen Patientin mit Verkürzung der Zervix



Foto: Gasser, Kantonsspital Schaffhausen

In der Geburtshilfe primär- und sekundärpräventiv so lange wie möglich hinausschieben: die Frühgeburt.

Tabelle 1

Präventionsmassnahmen der Frühgeburt nach Hollier (1)

Primäre Prävention	Sekundäre Prävention
1. Zervixcerclage	1. Antibiotika
2. Diagnose und Behandlung von Infektionen	2. Tokolyse
3. Progesteron	

Tabelle 2

Ergebnisse der Clindamycin-Studie (4) bei Schwangeren mit bakterieller Vaginosis bzw. anomaler Vaginalflora

	Clindamycin-Gruppe n = 244	Plazebogruppe n = 241
Frühgeburt	11 (5%)	28 (12%)
Spätabort	2 (1%)	10 (4%)
Elektive Frühgeburt	8 (3%)	3 (1%)
Intrauteriner Fruchttod	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Termingeburt	222 (91%)	199 (83%)

die Entscheidung zur Cerclage individuell stellen.

Diagnose und Behandlung von Infektionen

Die Assoziation von Infektionen und Frühgeburtenrate ist evident. Dennoch kann derzeit noch nicht eindeutig festgestellt werden, dass die prophylaktische antibiotische Behandlung die Frühgeburtenrate senkt. Eine Vergleichbarkeit zwischen den in Studien analysierten Gruppen und den Therapieanwendungen ist wegen grosser Unterschiede nicht gegeben.

Möglicherweise könnte aber eine Behandlung in der frühen Schwangerschaft bei subklinischem Infekt im Genitaltrakt eine verringerte Fehlgeburten- und Frühgeburtenrate zur Folge haben. Beispielhaft führen wir die Arbeit von Ugwu-madu et al. (4) an: Durch die Therapie der bakteriellen Vaginose bei durchschnittlich 15,6 Schwangerschaftswochen konnte die Frühgeburtenrate deutlich gesenkt werden. Die Studie war wie folgt durchgeführt:

- 6120 Frauen wurden gescreent
- 740 hatten eine bakterielle Vaginose oder abnorme vaginale Flora
- von den 485 Studienteilnehmerinnen erhielten:
- 244 Clindamycin, 241 Plazebo.

Es ergaben sich hochsignifikante Vorteile zu Gunsten der Clindamycin-Gruppe mit Frühgeburtenraten von 5 versus 12 Prozent und Termingeburten von 91 versus

83 Prozent. Weitere Details sind in *Tabelle 2* aufgeführt.

Obwohl die Frühbehandlung wegen Frühgeburtsrisiko kontrovers diskutiert wird, könnten die Resultate von Ugwu-madu einen möglichen Weg in der Prävention zeigen. Schwierig ist aktuell die Identifikation der Risikogruppe. Die Oracle Collaboration Group (5) sowie die Cochrane Database (6) kamen zum Schluss, bei intakten Eihäuten und fehlendem manifesten Infekt auf Antibiotika zu verzichten.

Progesteron

Zurzeit stehen zwei Progesteron-Applikationsformen zur Verfügung. Einerseits 17-HO-Progesteron parenteral (z.B. 250 mg intramuskulär wöchentlich) oder mikronisiertes Progesteron vaginal (z.B. 100 mg täglich). Oates-Whitehead et al., die die bisherigen Studienresultate zu dieser Massnahme für die Cochrane Database zusammengefasst haben, geben folgende Empfehlungen (7): Es gibt keine Begründung einer systematischen Progesteron-Anwendung nach Abort. Dagegen besteht bei Status nach habituellen Aborten ein Trend zur Erhöhung der Lebendgeburtenrate. Die Committee Opinion der ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) (8) berücksichtigt nur die Frühgeburtenrate als Endpunkt und nicht den perinatalen Outcome. Das Komitee unterstützt die «Supplementation» mit Progesteron, da sie möglicherweise in einer selektierten

Hochrisikogruppe (vor allem Status nach Frühgeburt) von schwangeren Frauen die Frühgeburtenrate zu senken vermag. Somit kann Progesteron bei Frauen mit einem sehr hohem Frühgeburtsrisiko als rein prophylaktische Massnahme eingesetzt werden. Es gibt derzeit noch keinen Hinweis aus der Literatur, dass Gestagene auch bei bereits bestehenden Wehen einen günstigen Effekt auf die Frühgeburtenrate haben.

Sekundäre Prävention

Antibiotika

Die Oracle Collaborative Group hat gezeigt, dass Erythromycin bei Frauen mit frühem vorzeitigem Blasensprung (vor der 37. SSW) günstig bezüglich der Infektionsmorbidity des Neugeborenen ist. Wegen der Assoziation zur nekrotisierenden Enterokolitis wurde die Kombination Amoxicillin/Clavulansäure auf den zweiten Platz verwiesen. Die Studie der Oracle Collaborative Group (5) verlief nach folgendem Design: Schwangere mit Blasensprung \leq 37 SSW erhalten Erythromycin (250 mg, 4 x täglich für 10 Tage). Wir haben dieses Konzept übernommen.

Erwähnt wird in allen Arbeiten auch, dass der Prävention der «Early onset-Sepsis» von Neugeborenen durch Streptokokken der Gruppe B Aufmerksamkeit geschenkt werden muss. Dies geschieht am besten durch eine gezielte bakteriologische Abstrichentnahme aus Zervix oder Vagina und bei Nachweis von Streptokokken B durch Behandlung mit einem Penicillinpräparat.

Tokolyse

Nach der Cochrane Database kann die medikamentöse Wehenhemmung die Schwangerschaft um zwei bis sieben Tage verlängern. Mit der Tokolyse können aber Wehen nicht in jedem Fall unterdrückt werden, daher ist die Auswirkung auf die Frühgeburtenrate insgesamt gering. Immerhin kann in der gewonnenen Zeit die Induktion der fetalen Lungenreife erfolgen.

Das Tokolyse-schema am Universitätsspital Zürich basiert auf Wirksamkeit, Verträglichkeit und Kostenreduktion. Vergleichen Sie hierzu *Tabelle 3*.

Dieses Schema kann jedoch nicht für jede Situation übernommen werden.

Tabelle 3

Tokolyse am Universitätsspital Zürich

Stufe	Langzeittokolyse unwahrscheinlich	Langzeittokolyse wahrscheinlich	
	Muttermund < 3 cm	Muttermund > 3cm	
1	Nifedipin	Atosiban	Nifedipin
2	Atosiban	Nifedipin	Hexoprenalin
3	Hexoprenalin	Hexoprenalin	

Tabelle 4

Auswirkungen der Nifedipin-Gabe zur Tokolyse bei 9 von 58 Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen

(in Assoziation mit der Schwangerschaftswoche (SSW) und der Nifedipin-Dosis und des -Serumspiegels)

Patientinnen unter Nifedipin-Tokolyse	SSW	Nifedipin-Dosis in den letzten 24 Stunden in mg	Nifedipin-Serumspiegel in nmol/l	Ergebnis
1	27	120	32	Tokolysewechsel
2	31	150	75	Tokolysewechsel
3	34	100	101	Geburt
4	33	160	182	Tokolysewechsel
5	26	150	214	Tokolysewechsel
6	28	140	217	Geburt
7	26	170	263	Tokolysewechsel
8	28	120	277	Geburt
9	33	150	604	Tokolysewechsel, trotzdem Geburt

Wenn die Wehen rasch und effizient gestoppt werden müssen, um die Frau sicher an ein Zentrum verlegen zu können, wird man sich zu einem intravenös verabreichbaren Tokolytikum entscheiden.

Nifedipin als Tokolytikum

Seit 2002 wenden wir am Universitätsspital *Nifedipin als Tokolytikum* an und können somit über eigene Erfahrungen berichten.

Nifedipin, ein Kalziumantagonist, ist zwar nicht offiziell für die Indikation Wehenhemmung registriert, aber es gibt mittlerweile eine grosse weltweite Erfahrung zu Nifedipin als Tokolytikum (9).

Unser Dosierungsschema von Nifedipin basiert auf demjenigen von van Dijk K.G. (10): Während des Aufsättigungsprozesses wird die Schwangere mittels Dauerkardiotokografie überwacht. Ausserdem werden Blutdruck und Puls gemessen. In der Anamnese erfragen wir die kardiovaskulären Besonderheiten. Wir untersuchen die Patientin klinisch, insbesondere die kardiovaskuläre Funktion (Herz-, Lungenauskultation). Es folgen die Aufsättigung mit Nifedipin, 10 mg (per os), und anschliessend die Gabe von drei Kapseln

Nifedipin, 10 mg, in 15-minütigen Abständen. Vor jeder erneuten Einnahme werden Blutdruck und Puls gemessen. Bei Symptomen muss die Verabreichung unterbrochen werden. 15 Minuten nach der letzten Gabe erhält die Patientin Nifedipin, 60 mg (Adalat® CR 60). Nach weiteren 24 Stunden wiederholen wir diese Medikation. Oft wird die Dosis «angepasst», das heisst, Adalat® CR 60 wird schon nach zwölf Stunden wiederholt, oder aber die Frau erhält nach 24 Stunden nur noch ein Adalat® CR 30. Bei der CR-Form handelt es sich um eine Continuous-Release-Formulierung, bei der sich durch eine semipermeable Membran eine Wirkstofffreigabe über 16 bis 18 Stunden ergibt.

In Übereinstimmung mit den Literaturdaten haben wir die maximale Dosis pro 24 Stunden auf 150 mg festgelegt. Zur Behandlung der vorzeitigen Kontraktionen werden, im Vergleich zur Hypertonie-Behandlung, höhere Nifedipin-Dosen verwendet. Deshalb haben wir uns die Frage gestellt, ob die Nifedipin-Serumspiegel den Referenzbereich überschreiten. Der Referenzbereich für Nifedipin wird von der Herstellerfirma mit 30 bis

290 nmol/l angegeben. Der Spiegel von 430 nmol/l sollte keinesfalls überschritten werden. Diese Werte wurden bei Nichtschwangeren erhoben (11).

Im Rahmen einer Dissertation (12) haben wir unter verschiedener Dosierung die Nifedipin-Spiegel zwölf Stunden nach Einnahme des Retardpräparates bestimmt. Gemäss Produktmonografie sollten zwölf Stunden nach Einnahme maximale Wirkspiegel bestehen. Wir führten 58 Spiegelbestimmungen durch. Die Frauen hatten in den letzten 24 Stunden vor der Blutabnahme eine mittlere Dosis von 87,6 mg (Standardabweichung 37,2; Minimum 30, Maximum 170) eingenommen. Es ergaben sich Blutserumspiegel von 107,8 nmol/l im Mittel (SD 106,7; Min. 6, Max. 604). Deutlich wurde eine Assoziation zwischen dem Nifedipin-Serumspiegel und der -Dosis in den vorangegangenen 24 Stunden, bei allerdings grosser individueller Streuung. Nur eine Schwangere hatte einen Nifedipin Serumspiegel > 430 nmol/l und zeigte als einzige Nebenwirkung eine Tachykardie von 130/Minute.

Unter Studienbedingungen am Zürcher Universitätsspital zeigten – von insgesamt 58 eingeschlossenen Schwangeren mit vorzeitigen Wehen – neun Patientinnen unter Nifedipin anhaltende Kontraktionen (vgl. *Tabelle 4*). Von den sechs Patientinnen, die wir auf Hexoprenalin umgestellt hatten, kam es in einem Fall zur Geburt. Bei den restlichen drei Patientinnen kam es rasch (ohne Möglichkeit einer Umstellung) unter Nifedipin zur Geburt.

Aufgrund der geringen eigenen Fallzahl ist eine allgemeine Aussage über die Wirksamkeit von Nifedipin als Tokolytikum noch nicht angebracht. Die Einstufung der Wertigkeit von Nifedipin basiert auf vergleichenden Studien, die Nifedipin mit einem anderen Tokolytikum vergleichen: King et al. (9) fanden eine signifikant höhere Rate an Schwangerschaftsverlängerung über sieben Tage und eine signifikant geringere Häufigkeit an kindlichen Atemnotsyndromen.

Einige Fragen, die sich im Verlauf der Nifedipin-Therapie ergeben können zur:

- **Kombination mit Magnesium:** Nifedipin wie auch Magnesium haben eine Kalzium-antagonisierende Wirkung: Deshalb ist die intravenöse Anwen-

dung von Magnesium in Kombination mit Nifedipin nicht erlaubt.

- **Elektrokardiogramm vor Therapie?** Da die Hauptnebenwirkung eine mütterliche Tachykardie ist, schreiben wir kein Elektrokardiogramm.
- **Thromboseprophylaxe:** Parallel zur Tokolyse wählt die Patientin selbst die körperliche Schonung. Grosse randomisierte Studien, die einen Effekt der prophylaktischen Bettruhe zeigen sollten, fehlen allerdings für Einlinge. Bei körperlicher Schonung im Sinne der Bettruhe verabreichen wir zudem ein niedrig molekulares Heparin täglich, (Fragmin® 2500 oder 5000 IE).
- **Wechsel auf anderes Tokolytikum:** Zeigt Nifedipin keine Wirkung, wechseln wir nahtlos auf Atosiban oder auf Betamimetika.
- **mögliche Interaktionen** zwischen Nifedipin und weiteren Substanzen:
 1. Wir beobachteten unter gleichzeitiger Gabe von Erythromycin hohe Nifedipin-Spiegel, was nicht überraschend ist, weil Erythromycin ein Hemmer von Zytochrom-P-450-abhängiger Enzyme ist und dadurch den Metabolismus von Nifedipin beeinflussen könnte. Erythromycin sollte also nur sehr zurückhaltend gleichzeitig eingesetzt werden.

2. Eine Patientin stand unter Nifedipin und Tuberkulostatika. Sie erhielt Rifater®, als Dreierkombination, die auch Rifampicin enthält. Der Nifedipin-Spiegel lag unter der Nachweisgrenze, obschon die Patientin in den letzten 24 Stunden vor Spiegelbestimmung 90 mg Nifedipin erhalten hatte. Rifampicin weist eine stark induzierende Wirkung auf das Zytochrom-P-450-System auf. ■

Dr. med. Franziska Krähenmann
Klinik für Geburtshilfe
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich
E-Mail: Franziska.Kraehenmann@usz.ch

Der Beitrag beruht auf Referaten zum Seminar «Prävention der Frühgeburt» auf der Jubiläumstagung der Oberrheinischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Zürich (29.–30. April 2005).

Quellen:

1. Hollier L.M.: Preventing preterm birth: what works, what doesn't (Review). *Obstet Gynecol Surv.* 2005; 60: 124–31.
2. To M.S. et al.: Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 363: 1849–53.
3. Drakeley A.J. et al.: Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane*

- Pregnancy and Childbirth Group, Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2, 2005.
4. Ugwamudu A. et al.: Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 983–8.
 5. Kenyon S.L. et al.: Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet* 2001; 357: 989–94.
 6. King J., Flenady V.: Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2, 2005.
 7. Oates-Whitehead R.M. et al.: Progesterone for preventing miscarriage. *Systematic Review. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2, 2005.
 8. ACOG Committee Opinion No. 291: Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 115–6.
 9. King J.F. et al.: Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Systematic Review. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2, 2005.
 10. van Dijk K.G. et al.: Ritodrine and nifedipine as tocolytic agents: a preliminary comparison. *J Perinat Med.* 1995; 23(5): 409–15.
 11. Bayer, Produktemonographie, 2002.
 12. Meier R.E.: Tokolyse mit Nifedipin GITS. Mütterliche und fetale Medikamentenspiegel sowie Nebenwirkungsprofil. *Dissertation, Universität Zürich* 2004.

Was in Ratgebern und Lehrbüchern fehlt



Renate Huch (Prof. Dr. med.): *Glücklich schwanger von A-Z. Gut beraten: Über 200 Stichworte von Auto fahren bis Zeckenbiss.* Trias. Stuttgart 2005. ISBN: 3-8304-3246-1. 13.90 Fr.

Schadet eigentlich die Strahlung von Handy, PC, TV – oder auch der Lärm vor der Tür, die geplante Reise, die Lieb-

lingsspeise dem Neugeborenen? Gerade auf solche Alltagsfragen weiss der Praxisarzt oft wenig konkrete Antworten zu geben, weil sie in Aus- und Fortbildung stiefmütterlich vernachlässigt werden.

Das Schwangerenbuch von Renate Huch füllt eine grosse Lücke: Die Autorin, gerade emeritierte Extraordinaria und Leiterin der Forschungsabteilung der Klinik für Geburtshilfe am Zürcher Unispital, beantwortet kurz, schlüssig und bündig die vielen praktischen Fragen, die schwangere Frauen so stark bewegen: Auf 200 Seiten im Taschenbuchformat fasst die Autorin zusammen, was in den letzten Jahrzehnten erarbeitet wurde. In den sieben Kapiteln von Ernährung/Genussmittel über Körperpflege bis zu Beruf und Umwelt gibt Huch zu öffentlich disku-

tierten Themen, geordnet von «A bis Z», Auskunft. Dabei erfahren wir, wie beispielsweise Bildschirmarbeit bei werdenden Müttern bewertet wird, was bezüglich Süsstoffen oder auch Airbags im Auto zu beachten ist. «Praktische Tipps» und «Tabus» am jeweiligen Kapitelende helfen wie ein Leitfaden durch die Schwangerschaft.

Das Buch für Patientinnen, offiziell empfohlen von der gynécologie suisse und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe besticht durch seine «Vitalität»: heutige Themen, wissenschaftlich abgesicherter, aktueller Kenntnisstand – übersichtlich und prägnant auf den Punkt gebracht. Ein Buch zum günstigen Preis, das auch dem Praxisteam ans Herz zu legen ist.

Bärbel Hirrlé