

Expertenbrief Nr. 56 (ersetzt Nr. 34)

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Glucocorticoidtherapie zur antenatalen Lungenreifeung bei drohender Frühgeburt: Indikationen und Dosierung

D. Surbek, T. Roos, M. Hodel, R. Pfister, I. Hösli

Unterstützt von der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie (SGN)

Zusammenfassung	Evidenz-Level
<p>Die Indikationen zur antenatalen Lungenreifeung (aLR) zwischen 24+0 bis 33+6 Schwangerschaftswochen (SSW) sind eine drohende spontane Frühgeburt oder medizinisch indizierte vorzeitige Entbindung aus mütterlicher oder fetaler Indikation.</p> <p>In individuellen Fällen kann unter Berücksichtigung der klinischen Situation die aLR bereits ab 23+0 SSW durchgeführt werden. Zwischen 34+0 und 36+6 SSW wird empfohlen, die aLR nur bei zusätzlichen Risikosituationen für ein Atemnotsyndrom durchzuführen.</p> <p>Falls eine unmittelbare notfallmässige Entbindung indiziert ist, ist eine aLR nicht wirksam und deshalb kontraindiziert. Die Standarddosierung der aLR besteht in einer Gabe von 2 x 12 mg Betamethason intramuskulär im Abstand von 24 Std. (2 x 2 Amp. Celestone-Chronodose®; oder in der Gabe von Dexamethason (Dexamethason Phosphat) 4 x 6mg i.m. im Abstand von 12 Stunden. Die Datenlage spricht klar gegen eine routinemässige Wiederholung der aLR. In besonderen klinischen Situationen kann nach der Meinung der Autoren eine einmalige aLR-Wiederholung („Rescue-Dosis“) gerechtfertigt sein (auch bei Zwillingsschwangerschaft).</p> <p>Eine weitere wichtige Massnahme ist die frühzeitige Verlegung der Schwangeren in ein Perinatalzentrum mit angeschlossener Neonatologie-Intensivstation vor der 34. SSW.</p>	Ia
<p>Einleitung</p> <p>Grosse randomisierte Studien haben belegt, dass die Glucocorticoidprophylaxe zur antenatalen Lungenreifeung (aLR), die sogenannte „Lungenreifeungsinduktion“, mittels mütterlicher Applikation synthetischer Glucocorticoide nicht nur die Morbidität des Neugeborenen hinsichtlich RDS (respiratory distress syndrome) um die Hälfte reduziert, sondern auch die Inzidenz von schweren intraventriculären Hirnblutungen und weiterer Komplikationen wie die nekrotisierende Enterokolitis erniedrigt. Insgesamt kann durch diese fetale Therapie die Mortalität der frühgeborenen Kinder um etwa 50% gesenkt werden. Gemäss diesen Studien führt die Glucocorticoidgabe beim Neugeborenen nicht zu einer erhöhten Sepsisrate und erhöht auch nicht das Risiko für eine Chorioamnionitis oder puerperale Sepsis. [1]</p>	Ia
<p>Bezüglich der Frage, wie oft eine antenatale Lungenreifeung durchgeführt werden soll und in welchem Zeitfenster eine wirksam und sinnvoll ist, gibt es neuere Daten in der Literatur. Ziel dieses Expertenbriefes ist es, evidenzbasierte einheitliche Empfehlungen für die antenatale Lungenreifeung zur Verfügung zu stellen. Dabei werden sowohl die aktuelle Literatur wie auch vorhandene Empfehlungen und Richtlinien anderer Fachgesellschaften berücksichtigt. [2-4]</p>	IIa
<p>Indikationen zur antenatalen Lungenreifeung (aLR) 24+0 bis 33+6 Schwangerschaftswochen (SSW)</p> <p>Drohende spontane Frühgeburt oder medizinisch indizierte vorzeitige Entbindung aus mütterlicher oder fetaler Indikation (z.B. bei schwerer intrauteriner Wachstumsretardierung aufgrund einer Plazentainsuffizienz, bei frühem vorzeitigem Blasensprung oder bei Präeklampsie und HELLP Syndrom) zwischen 24+0 und 33+6 SSW mit unbekannter fetaler Lungenreife. [5, 6] Dies gilt sowohl für Einlings- als auch für Mehrlingsschwangerschaften. [7]</p> <p>23+0 bis 23+6 Schwangerschaftswochen</p> <p>Bei Frühgeborenen vor 24. SSW führt eine abgeschlossene Lungenreifeung zu einer signifikanten Abnahme der neonatalen Mortalität und neurologischer Entwicklungsstörungen im Alter von 18–22 Monaten, wenn eine aLR ab 23+0 SSW erfolgt ist. [8] In individuellen Fällen kann nach einem ausführlichen Gespräch mit den Eltern, den Neonatologen und Geburtshelfern unter Berücksichtigung der klinischen Situation die aLR bereits ab 23+0 SSW durchgeführt werden. [2,4] Dabei sollte die Empfehlung «Perinatale Betreuung an der Grenze der Lebensfähigkeit» berücksichtigt werden. [9] Eine aLR vor 23+0 SSW hat keinen Vorteil für das Frühgeborene gezeigt.</p>	Ib

34+0 bis 36+6 Schwangerschaftswochen

Nach 34+0 SSW ist die Morbidität und Mortalität des späten Frühgeborenen immer noch grösser als bei Termingeburten, wenn auch im geringen Ausmass. [10, 11] In diesem Zeitraum stehen die Risiken der pulmonalen Komplikationen der Frühgeburtlichkeit (RDS, evtl. Pneumothorax) und der neonatalen Infektion im Vordergrund, wobei das RDS-Risiko zwischen der 34+0 SSW und der 37+0 SSW kontinuierlich abnimmt.

In der bisher einzigen grossen multizentrischen, randomisierten Studie benötigten Frühgeborene in der 34+0 – 36+6 SSW signifikant weniger Atemunterstützung und hatten weniger schwere pulmonale Komplikationen nach erstmalig durchgeführter Lungenreifung zwischen der 34+0 – 36+5 SSW. [12] Die Anzahl der notwendigen Behandlungen, um einen Fall mit schweren respiratorischen Komplikationen zu verhindern (Number needed to treat oder NNT) betrug 1:25. Allerdings kam es zu einer signifikant höheren Rate an neonatalen Hypoglykämien. Die Anzahl der notwendigen Behandlungen, um bei einem Frühgeborenen eine Hypoglykämie zu verursachen, (Number needed to harm oder NNH) betrug 1:11. In der Subanalyse zeigte sich die Reduktion schwerer respiratorischer Komplikationen nur bei einer geplanten elektiven Sectio, nicht aber bei einer geplanten vaginalen Geburt. In die Studie wurden nur Schwangere eingeschlossen, bei denen die Geburt innerhalb von sieben Tagen zu erwarten war. Schwangere mit Diabetes mellitus, mit Mehrlingsschwangerschaften oder mit einer geplanten Sectio nach 37+0 SSW waren ausgeschlossen. Eine Tokolyse wurde nicht angewendet und die Geburt wurde auch nicht bei relevanten geburtshilflichen oder medizinischen Ereignissen herausgezögert. Eine Metaanalyse, unter Einschluss der oben erwähnten Studie, ergab eine geringere Rate an transientscher Tachypnoe, und schwerem RDS ohne Einfluss auf die Rate an mechanischer Ventilation, die Verweildauer auf der Intensivstation oder die Mortalität. [13] **Die Autoren empfehlen die Lungenreifung zwischen 34+0 und 36+6 SSW aufgrund der aktuellen Datenlage nur bei zusätzlichen Risikosituationen für ein Atemnotsyndrom:**

- Geburt innerhalb weniger als sieben Tage zu erwarten,
- Keine vorausgegangene Lungenreifung,
- Erhöhtes neonatologisches respiratorisches Risiko zu erwarten (z.B. elektive Sectio, Diabetes mellitus)

Eine generelle Lungenreifung bei drohender Frühgeburtlichkeit (vorzeitige Wehen oder frühem vorzeitigem Blasensprung zwischen 34+0 und 36+6 SSW) wird zurzeit nicht empfohlen, insbesondere auch keine Tokolyse. Die Anzahl der späten Frühgeburten macht ca. 70% aller Frühgeburten aus. Die Auswirkungen der transienten Hypoglykämie und die Langzeitauswirkungen einer späten Lungenreifung besonders auf die neurologische Entwicklung sind noch zu wenig bekannt und potentiell gesundheitsgefährdend.

Nach 37+0 Schwangerschaftswochen

Eine randomisierte Studie an fast 1000 Schwangeren zur Effizienz der aLR vor einer elektiven Sectio 37. - 39. SSW hat gezeigt, dass auch bis zur 38. SSW eine signifikante Reduktion (Halbierung) der pulmonalen Komplikationen mittels vorgängiger LRI erreicht werden kann. [14] Die langzeitige Sicherheit hinsichtlich Hirnentwicklung des Kindes bleibt auch bei Anwendung der aLR nach 37. SSW noch zu wenig bekannt. Gleichzeitig hat die Studie auch belegt, dass ein „Hinausschieben“ des elektiven Sectiotermins in die 39. SSW den gleichen oder sogar noch besseren Effekt hat als die aLR, weshalb die entsprechende Sectioplanung, wenn möglich, einer mit möglichen fetalen Nebenwirkungen verbundenen aLR vorgezogen werden sollte. In besonderen Fällen, insbesondere wenn eine elektive Sectio vor 38+0 SSW notwendig ist, kann eine aLR durchgeführt werden.

Kontraindikationen der aLR

Falls eine unmittelbare notfallmässige Entbindung indiziert ist (z.B. pathologisches CTG, vorzeitige Plazentalösung) ist eine aLR nicht wirksam und deshalb kontraindiziert. **Ein schweres fulminantes Amnioninfektsyndrom** stellt ebenfalls eine Kontraindikation dar. Leichte generalisierte mütterliche Infektionszeichen sind insbesondere bei sehr frühem Gestationsalter (< 26. SSW) keine absolute Kontraindikation gegen eine aLR. In diesem Falle ist eine Breitspektrum-Antibiotikatherapie unerlässlich, und Vor- und Nachteile eines Hinauszögerns der Geburt mit aLR gegenüber der unmittelbaren Entbindung sind sorgfältig abzuwägen.

Ein **extragenitaler Infekt** unter adäquater Therapie und ein gut eingestellter **Diabetes mellitus (Gestationsdiabetes oder präexistenter Diabetes Typ I oder Typ II)** der Mutter stellen **keine Kontraindikationen** gegen die Steroidgabe dar. Bei bestehendem Diabetes mellitus ist eine Anpassung der Insulindosis erforderlich, und die Glukosewerte müssen während der aLR engmaschig überwacht werden.

la

lb

Bei Präeklampsie zwischen 24+0 und 33+6 SSW kann die aLR durchgeführt werden, sofern ein Hinausschieben der Entbindung aufgrund der klinischen Situation um zumindest 12 - 24 Stunden möglich scheint. Bei einem HELLP-Syndrom hat die aLR zudem eine **günstige Wirkung auf eine schwere Thrombocytopenie und Leberenzymhöhung**, so dass unter Umständen die Betamethason-Gabe auch kurz vor der Entbindung und auch noch nach der Entbindung indiziert sein kann. [15] Ob der Effekt lediglich eine „Laborkosmetik“ darstellt oder den Verlauf des HELLP-Syndroms günstig beeinflusst, ist allerdings nicht bekannt.

Bei **vorzeitigem Blasensprung** zwischen der 24+0 und 33+6 SSW sollte die aLR unter Antibiotikagabe (und i.d.R. Tokolyse) durchgeführt werden, und bei bestehendem Amnioninfektsyndrom sollte umgehend entbunden werden.

Eine prophylaktische Lungenreifung bei Mehrlingsschwangerschaften oder vorausgegangener Frühgeburt – ohne zusätzliche Risiken einer Frühgeburt wie z.B. Zervixverkürzung – ist nicht indiziert.

lb

Dosierung der aLR und Auswirkung auf das CTG

Die Standarddosierung der aLR besteht in einer **Gabe von 2 x 12 mg Betamethason intramuskulär im Abstand von 24 Std.** (2 x 2 Amp. Celestone-Chronodose®; 1 Amp. = 1 ml = 3 mg Betamethasonphosphat + 3 mg Betamethasonacetat) oder in der Gabe von **Dexamethason (Dexamethason Phosphat) 4 x 6mg i.m. im Abstand von 12 Stunden**. Es bleibt unklar, ob ein Vorteil für eines der beiden Corticosteroide besteht. Unter Dexamethason war in einer Untersuchung die Rate an intraventrikulären Hirnblutungen und die Dauer der Hospitalisation auf der neonatalen Intensivstation signifikant geringer als unter Betamethason. [16] Allerdings liegen keine Langzeituntersuchungen zu der Gabe von Dexamethason vor. Betamethason hat auf Grund der Betamethason-Acetat-Komponente eine verlängerte Absorption und eine längere Halbwertszeit. Es besteht kein Unterschied auf die Rate an RDS oder der perinatalen Mortalität.

Bei (sehr seltener) Kontraindikation gegen i.m. Injektion (z.B. hohes Blutungsrisiko bei HELLP Syndrom mit schwerer Thrombozytopenie): Gabe von Celestan® i.v. (2 x 3 Amp. à 1 ml mit je 4 mg Betamethason im Abstand von 24 Std.; Bestellung aus dem Ausland nötig). Die intravenöse Applikation ist jedoch studienmässig nicht geprüft, insbesondere gibt es keine Hinweise für einen schnelleren Wirkungseintritt der i.v. Gabe, auch nicht bei einer Verkürzung des Applikationsintervalls auf 12 oder 6 Std. Somit ist aus Sicht einer EBM **die intramuskuläre Applikation gemäss obigem Schema internationaler Standard**. Die orale Applikation ist obsolet. Zusätzlich wurde bei der oralen Applikation eine erhöhte Rate an neonatalen Infektionen beobachtet. [17]

Die volle Wirksamkeit der aLR ist erst **48 Stunden nach Beginn** (d.h. nach der ersten Injektion) erreicht. Eine Reduktion des RDS ist bereits 24 h nach der ersten Cortisongabe zu erkennen.

Während der aLR kann es zu vorübergehenden Veränderungen der fetalen Bewegung und zu einer Verminderung der fetalen Variabilität im CTG kommen. [18, 19]

la

Wiederholung der antenatalen Lungenreifung?

In den Neunzigerjahren wurde aufgrund der Effektivität der aLR in vielen Kliniken in Europa diese oft mehrmals in 1 bis 2-wöchentlichen Abständen wiederholt. Es gab damals keine Evidenz aus randomisierten Studien, welche die zusätzliche Wirksamkeit bewiesen. Hingegen wurden zunehmend mögliche negative Effekte der fetalen Glucocorticoidgabe insbesondere auf die Zellteilung im ZNS bekannt. Diese betreffen v.a. die Proliferation und Differenzierung der Oligodendrozyten, welche u.a. für die Markscheidenbildung um die Pyramidenbahn verantwortlich sind. Dies ist umso wesentlicher, als dass im dritten Trimester der Schwangerschaft der Zellteilungspeak der Oligodendrozyten erreicht wird. So wurde denn auch in verschiedenen Tiermodellen bei mehrfacher Gabe der aLR im Vergleich zur einmaligen Gabe entwicklungsneurologische Defizite gezeigt. Die mehrfache Gabe führt in Tiermodellen zudem zu einem geringeren Geburtsgewicht, zu einer geringeren Hirngrösse bei Geburt und zu einer verminderten neuronalen Myelinisierung. Nach der Geburt registrierten tierexperimentelle Untersuchungen bei den Neugeborenen Veränderungen im Blutdruck und in der Insulinreaktion auf Glucose.

la

Ein 2015 publizierter Cochrane review, in dem die Ergebnisse von **mehreren grossen randomisierten klinischen Studien** eingeschlossen sind [20-25], zeigte u.a. ein geringeres Risiko für das Auftreten eines Atemnotsyndroms und einer nekrotisierenden Enterokolitis, aber auch ein geringeres Geburtsgewicht. Nach Adjustierung auf das Gestationsalter bestand allerdings kein Unterschied mehr beim Geburtsgewicht. Die ersten Langzeituntersuchungen ergaben bisher keinen Unterschied hinsichtlich Überleben sowie kognitive oder neurologische Defizite. Bei einer mehrfachen repetitiven Gabe (≥ 2 abgeschlossene Behandlungen) wurden langfristig negative Auswirkungen auf das Wachstum und die kognitive Entwicklung

la
III

nachgewiesen. [26] Eine mehrfache Gabe wird deshalb nicht empfohlen. Die Schlussfolgerung aus diesen Studien ist, dass zurzeit die **Datenlage klar gegen eine routinemässige Wiederholung der aLR spricht.**

Rescue Dosis

Der optimale Wirkungszeitpunkt der aLR liegt zwischen 2 und 7 Tagen. [1] Im klinischen Alltag ist es oft schwierig, den zeitlichen Verlauf bei einer drohenden Frühgeburt abzuschätzen und nur 20-40% dieser Risikoschwangeren gebären in dem Zeitfenster. [27] Die sonographische Cervixlängenmessung und biochemische Marker (z.B. FFN, fetales Fibronectin, Plazentares alpha-Mikroglobulin-1, PAMG) können dabei hilfreich sein (siehe Expertenbrief Tokolyse 2013. [28] Es wird für bestimmte klinische Situationen postuliert, dass eine einmalige Wiederholung der aLR („Rescue-Dosis“) im Falle einer akuten Verschlechterung der klinischen Situation mit erneut drohender Frühgeburt einen Vorteil bringen könnte. Dabei werden entweder 1 x oder 2 x 12 mg Betamethason intramuskulär im Abstand von 24 Std. appliziert. Obwohl es dazu erst beschränkte Evidenz gibt, hat eine randomisierte Studie an fast 500 Patientinnen gezeigt, dass eine spätestens bis 32+0 SSW – mit Mindestabstand von 7 Tagen zur ersten aLR – verabreichte zweite aLR im Sinne einer „Rescue-Dosis“ das neonatale Outcome verbessert ohne Erhöhung des Kurzzeit-Risikos. [29, 30] Gemäss einer kürzlich publizierten retrospektiven Studie soll die Rescue-aLR auch bei Zwillingen wirksam sein. [31]

In besonderen klinischen Situationen (z.B. erste aLR sehr früh z.B. 24. SSW, danach nach abgeschlossener Lungenreife weiterhin bestehendes drohendes Risiko für eine Frühgeburt innerhalb der nächsten 7 Tage) **kann deshalb nach der Meinung der Autoren eine einmalige aLR-Wiederholung („Rescue-Dosis“) gerechtfertigt sein (auch bei Zwillingsschwangerschaft).**

Praktisches Vorgehen

Die aLR mit Betamethason (oder Dexamethason) wird idealerweise unter **stationären Bedingungen** durchgeführt. Ohne Wehentätigkeit, Blasensprung und ohne sonographische Cervixverkürzung ist eine **Tokolyse** während der aLR in der Regel nicht erforderlich. **Cave:** Die Kombination der aLR mit einer Tokolyse mit Beta-Mimetika mit gleichzeitigen Infektionen hat ein erhöhtes Lungenödemrisiko.

Bei einer Indikationsstellung der aLR insbesondere **zwischen 23+0 und 24+0 SSW** muss auch das Procedere bezüglich fetaler Überwachung und allfälliger Intervention (Sectio) aus fetaler Indikation durch den Geburtshelfer in Absprache mit den Eltern klar (schriftlich) festgelegt werden. Dasselbe gilt für die Vorbesprechung der Betreuung des Frühgeborenen im Falle einer Geburt (maximale Intervention und volle Reanimationsmassnahmen versus comfort care) durch den Neonatologen. Das Vorgehen wird in einem gemeinsamen interdisziplinären Gespräch festgelegt. Hierbei ist auch die Empfehlung «Perinatale Betreuung an der Grenze der Lebensfähigkeit» zu berücksichtigen. [9]

Eine weitere wichtige Massnahme ist die **frühzeitige Verlegung der Schwangeren in ein Perinatalzentrum** mit angeschlossener Neonatologie-Intensivstation vor der 34. SSW. [32] Viele Studien haben gezeigt, dass die neonatale Morbidität und Mortalität mit dieser Massnahme klar gesenkt werden kann. Die erste Dosis der aLR sollte bereits vor der Verlegung appliziert werden.

Prinzipiell: **Obwohl die antenatale Lungenreife ein off-label use ist, erachten die Autoren eine formelle Aufklärung über den off label use in diesem Falle als unzumutbar. Dies insbesondere deshalb, da der Nutzen der antenatalen Lungenreife unbestritten ist und keine Alternative besteht.**

Stringente Auswahlkriterien für die Indikation zur aLR

Es ist klinisch oft schwierig, vorauszusehen, wie hoch im Einzelfall das Risiko für eine Frühgeburt ist. Daten aus Kanada zeigen, dass mehr als 50% der Schwangeren, die eine Lungenreife erhalten hatten, erst nach 35. SSW geboren haben. [33] Daten aus USA zeigen, dass nur in 40% das optimale Zeitfenster von 48h bis sieben Tage nach Lungenreife erreicht wurde. [34] **Deshalb ist es wichtig, nebst den klinischen Faktoren auch die transvaginal-sonographisch gemessene der Zervixlänge und evtl. Biomarker im Vaginalsekret, wie das fetale Fibronectin oder das Partosure® (PAMG-1), in die Beurteilung mit einzubeziehen.**

III

Ia

Datum: 14.1.2019

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	A Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	Good Practice Punkt
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	<input checked="" type="checkbox"/> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Referenzen: Bei den Autoren

Interessenkonflikte aller AutorInnen im Zusammenhang mit diesem Expertenbrief: Keine

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben.

Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.