

Lungenreifeinduktion – Up To Date

Warum, wann und wie oft?

Die Durchführung einer antepartalen Lungenreifeinduktion gehört bei drohender Frühgeburt zu den wirksamsten Massnahmen, um die neonatale Morbidität und Mortalität zu senken. Während Konsens über die positive Wirkung für das neonatale Outcome herrscht, befasst sich die aktuelle klinische Forschung beispielsweise mit Fragen zum möglichen Gestationsalter, in dem eine Lungenreife schon bzw. noch durchgeführt werden sollte. In diesem Artikel soll ein Update anhand kürzlich publizierter randomisierter Studien und aktualisierter internationalen Guidelines erfolgen.

L'induction de la maturation pulmonaire in utero compte parmi les mesures les plus efficaces pour diminuer la mortalité et morbidité néonatales en cas de menace d'accouchement prématuré. Le consensus sur l'effet positif de cette mesure sur le devenir néonatal existant, les recherches actuelles se concentrent surtout sur les limites d'âge dans lesquelles la maturation pulmonaire peut déjà ou doit encore être effectuée. Le présent article résume les connaissances actuelles à partir d'études randomisées et de guidelines internationales récentes.

Routinemässig erfolgt die Lungenreifeinduktion mit Bethametason 12 mg i.m. mit zweimaliger Applikation im Abstand von 24 Stunden. Alternativ besteht die Möglichkeit der Gabe von 4 Dosen Dexamethason 6 mg im Abstand von 12 Stunden. Gegenwärtig scheint die Studienlage nicht ausreichend, um eine der Therapien der anderen definitiv vorzuziehen (1). Gleich ist ihnen der Wirkungsmechanismus als Kortikosteroid. Sie übertreten in aktiver Form die Plazentaschranke und haben bei einer Kurzzeitanwendung nur eine geringe immunsuppressive und mineralkortikoide Aktivität. Frühgeborene, die eine Lungenreifeinduktion erhalten haben, weisen im Vergleich zu Frühgeborenen ohne Lungenreifeinduktion ein signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten eines Atemnotsyndroms, einer intrakraniellen Hämorrhagie, einer nekrotisierenden Enterokolitis und eine signifikant niedrigere Sterblichkeit auf. Bereits die Gabe der ersten Dosis führt zu einer signifikanten Abnahme der fetalen Morbidität und Mortalität, so dass die Durchführung einer Lungenreife auch dann indiziert ist, wenn das Abschliessen des kompletten Zyklus aufgrund der klinischen Situation unwahrscheinlich ist. Das zeitliche Vorziehen noch ausstehender Dosen führt hingegen zu keinem weiteren Benefit (2).



Marc Körnig
Basel



Prof. Dr. med. Irene Hösli
Basel

Management in Abhängigkeit des Gestationsalters: 24+0 SSW – 33+6 SSW

Verschiedene maternale oder fetale Gründe können zu einer Situation mit drohender oder medizinisch indizierter Frühgeburt führen. Eine Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt in der 24+0 – 33+6 SSW wird empfohlen und führt zu einer signifikanten Reduktion der perinatalen Morbidität und Mortalität (2–4). Diese Empfehlung gilt auch für Mehrlingsschwangerschaften (5). Bei Zwillingsschwangerschaften zeigte sich in einer aktuellen Studie, dass ein abgeschlossener Zyklus einer Lungenreifeinduktion vor dem Einsetzen einer Frühgeburt ebenso zu einer Reduktion an neurologischen und pulmonalen Komplikationen führt, wie bei Einlingsschwangerschaften (6). Eine antenatale Lungenreife erhöht nicht das maternale Risiko für Chorioamnionitis oder puerperale Sepsis.

23+0 SSW – 23+6 SSW

Mit zunehmenden technischen Möglichkeiten und erfolgreicher Versorgung extrem Frühgeborener kommt gleichzeitig die Frage auf, ab welcher Schwangerschaftswoche eine Lungenreifeinduktion in Betracht gezogen werden sollte. Bei Frühgeborenen vor der 24+0 SSW kann eine abgeschlossene Lungenreifeinduktion zu einer signifikanten Abnahme an Mortalität und neurologischen Entwicklungsstörungen führen (7). Dies wird durch eine 2016 publizierte Metaanalyse bestätigt, in der sich eine Reduktion der Mortalität und neurologischen Morbidität im Alter von 18–22 Monaten bei Frühgeborenen zeigte, wenn eine Lungenreifeinduktion ab 23+0 SSW stattgefunden hatte. Andere Morbiditäten nahmen hingen

nicht signifikant ab (8). Da die Grenze der Lebensfähigkeit nicht nur viele medizinische, sondern auch ethische Fragen aufwirft, ist die Entscheidung für oder gegen eine Lungenreifeinduktion im ausführlichen Gespräch mit der Familie, den Neonatologen und Geburtshelfern zu treffen (9).

34+0–36+6 SSW

Es gibt Hinweise dafür, dass «späte Frühgeborene» ebenfalls von dieser Therapie profitieren können und sich das neonatale Outcome verbessert. In einer multizentrischen, randomisierten Studie aus dem Jahr 2016 hatten Neugeborene in der 34+0–36+6 SSW eine signifikant erniedrigte Rate an notwendiger Atemunterstützung, schweren pulmonalen Komplikationen und Reanimationen nach erstmalig durchgeführter Lungenreifeinduktion zwischen der 34+0–36+5 SSW (10). Die Geburt sollte innerhalb der nächsten 7 Tage aber vor 37 SSW zu erwarten sein. Die Betamethason-Gabe führte dabei zu keiner erhöhten Inzidenz einer Chorioamnionitis oder neonatalen Sepsis, jedoch zu einer signifikant höheren Rate an neonatalen Hypoglykämien. Es ist zu erwähnen, dass keine Tokolyse bei den Schwangeren verwendet wurde und die Geburt bei geburtshilflich oder medizinisch relevanten Ereignissen nicht herausgezögert wurde. Ausgeschlossen waren Schwangere unter der Geburt, Mehrlingsschwangerschaften und Schwangere mit Diabetes mellitus. Daten zum Langzeitverlauf stehen noch aus (11).

> 37+0 SSW

Stutchfield et al. (12) verglich die Inzidenz von Atemstörungen nach elektiver Sectio am Termin nach antenataler Gabe von Betamethason. Die Wahrscheinlichkeit einer Verlegung auf die Neonatologie wegen respiratorischer Anpassungsstörungen war signifikant geringer in der Betamethasongruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Repetitive Zyklen einer Lungenreifeinduktion

Zeigen aktuelle Studien und Empfehlungen einen Benefit auch ausserhalb der Zeitspanne zwischen 24+0 und 33+6 SSW eine Lungenreife durchzuführen, so ist die Studienlage bezüglich geplanter repetitiven Gaben einer Lungenreifeinduktion (mehr als 2 Zyklen) deutlich unklarer.

Ein 2015 publizierter Cochrane Review Artikel (13) randomisierter Studien in dem das Nutzen-Risiko-Verhältnis von multiplen Zyklen einer Lungenreifeinduktion mit Betamethason versus einem einmaligen Zyklus verglichen wurde, beschreibt ein geringeres Risiko u.a. für das Auftreten eines Atemnotsyndromes und einer nekrotisierenden Enterokolitis im Studienarm der multiplen Gabe. Das maternale Risiko einer Chorioamnionitis oder Sepsis war dabei nicht signifikant erhöht. Eine signifikante Reduktion in Bezug auf schwere/chronische Lungenerkrankungen, intraventrikuläre Blutungen oder die perinatale Mortalität konnte durch eine multiple Lungenreifeinduktion nicht gezeigt werden. Zudem finden sich mögliche Hinweise auf eine fetale Gefährdung durch die repetitive Applikation von Betamethason, wie ein geringeres Geburtsgewicht, ein kleinerer Kopfumfang und eine erhöhte Anzahl an Small for Gestational Age (SGA) Neugeborenen. Des Weiteren werden eine eingeschränkte fetale cerebrale Myelinisierung, sowie Auswirkungen auf die fetale und maternale Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse durch die Kortikosteroide diskutiert. In den ersten Langzeituntersuchungen nach repetitiver Gabe zeigte sich in einer RCT ein nicht signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Cerebralparese (14). Aufgrund dem noch nicht bekannten Langzeit Nutzen-Risiko-Verhältnis ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine routinemässige multiple Lungenreifeinduktion nicht empfohlen (2).

Take-Home Message

- ◆ Ein Zyklus einer Lungenreifeinduktion ist bei drohender Frühgeburt zwischen der 24+0 – 33+6 SSW empfohlen
- ◆ Zwischen der 23+0 – 23+6 SSW kann eine Lungenreifeinduktion unter bestimmten Voraussetzungen nach ausführlicher Aufklärung der Eltern und unter Einbeziehung der Neonatologen in Erwägung gezogen werden
- ◆ Zwischen der 34+0 – 36+6 SSW kann eine Lungenreifeinduktion in einem ausgewählten Kollektiv bei drohender Frühgeburt empfohlen werden, sofern bisher keine Lungenreife durchgeführt wurde und die Geburt nicht zur Durchführung einer Lungenreife herausgezögert wird. Das höhere Risiko einer Hypoglykämie und die fehlenden Langzeitfolgen müssen berücksichtigt werden
- ◆ Repetitive Zyklen (> 2) einer Lungenreifeinduktion werden nicht empfohlen
- ◆ Die einmalige Wiederholung mittels «Rescue-Zyklus» kann nach bereits abgeschlossener Lungenreifeinduktion bei Schwangerschaften ohne vorzeitigen Blasensprung unter der 34+0 SSW in Betracht gezogen werden, wenn weiterhin eine Frühgeburt droht und mindestens 7–14 Tage zwischen den Zyklen liegen.

Messages à retenir

- ◆ En cas de menace d'accouchement prématuré, un cycle d'induction de la maturation pulmonaire est indiqué entre 24+0 et 33+6 SA (semaines d'aménorrhée corrigées)
- ◆ Entre 23+0 et 23+6 SA cette induction peut être envisagée selon les circonstances, après information détaillée aux parents et en concertation avec les néonatalogues
- ◆ Entre 34+0 et 36+6 SA, une induction peut toujours trouver sa place, à condition qu'aucun cycle n'ait été effectué auparavant et que, pour le réaliser, l'accouchement ne soit pas retardé. Dans ce cas de figure, le risque accru d'hypoglycémie et le manque de données à long terme doivent être pris en compte
- ◆ Des cycles répétés (>2) d'induction de la maturation pulmonaire ne sont pas recommandés
- ◆ La répétition unique, soit un «cycle de rattrapage» («Rescue-Cycle») peut être envisagée après une première cure réussie, en cas de grossesse <34+0 SA avec poche intacte, si la menace d'accouchement prématuré persiste et la première cure date d'au moins de 7–14 jours

Durchführung eines «Rescue Zyklus»

Der optimale Wirkungszeitraum einer Lungenreifeinduktion für die Geburt liegt entsprechend den vorliegenden Studien im Bereich von 2–7 Tagen nach Applikation (4). Im klinischen Alltag kann es jedoch schwierig sein, den zeitlichen Verlauf bei drohender Frühgeburt abzuschätzen. So zeigen Studien, dass mehr als jede zweite Frau 7 Tage nach der Lungenreifeinduktion noch schwanger ist und ggf. weiterhin dem Risiko einer Frühgeburt ausgesetzt ist (15, 16). In dieser Situation muss die Geburtshilfe zwischen einem wieder abnehmenden Effekt des Kortikosteroids und möglichen fetalen Nebenwirkungen durch mehrfache Gaben abwägen. Wie oben beschrieben liegt für eine routinemässig durchgeführte multiple (mehr als 2 Zyklen) Lungenreifeinduktion aktuell keine ausreichende Evidenz vor. Die einmalige Wiederholung der Lungenreifeinduktion, auch bezeichnet als «Rescue-Zyklus», kann dabei als Lösung dienen. In einer multizentrischen randomisierten Studie (17) wurde das Outcome untersucht, wenn nach abgeschlossener Lungenreife vor der 30+0 SSW ein erneuter Zyklus vor der 33+0 SSW durchgeführt wurde und zwischen den Zyklen mindestens 14 Tage lagen. Die erneute Gabe führte zu einer signifikanten Reduktion an Atemnotsyndromen und Atemunterstützung, ohne das fetale Risiko für Komplikationen zu erhöhen. Ein Unterschied bezüglich der Mortalität ergab sich nicht. Ausgeschlossen waren in diesen Studien Frauen mit vorzeitigem Blasensprung.

Die einmalige Wiederholung der Lungenreifeinduktion kann in Schwangerschaften unterhalb der 34+0 SSW und ohne vorzeitigen Blasensprung erwogen werden, wenn nach abgeschlossener Lungenreifeinduktion weiterhin eine Frühgeburt innerhalb der nächsten 7 Tage droht. Der «Rescue-Zyklus» wird dabei frühestens 7–14 Tage nach dem ersten Zyklus empfohlen (3).

Internationale Guidelines

Sowohl die amerikanische Fachgesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (3), als auch die Society for Maternal Fetal Medicine (11) haben im Oktober 2016 ihre Empfehlung zur Lungenreifeung revidiert. Sie empfehlen neu auch eine Lungenreifeung beim Risiko für eine späte Frühgeburt, allerdings unter strenger Einhaltung der oben beschriebenen Einschlusskriterien.

Marc Körnig

Assistenzarzt

Prof. Dr. med. Irene Hösl

Chefärztin

Universitätsspital Basel, Frauenklinik

Spitalstrasse 21, 4031 Basel

marcpascal.koernig@usb.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8.
2. Management of preterm labor. Practice Bulletin No. 171. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128(4):e155-164.
3. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee Opinion No. 677. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128:e187-194.
4. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.
5. Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. Practice Bulletin No. 169. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128:e131-146.
6. Melamed N, Shah J, Yoon EW, Pelausa E, Lee S, Shah PS et al. The role of antenatal corticosteroids in twin pregnancies complicated by preterm birth. Canadian Neonatal Network Investigators. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(4):482.e1-9.
7. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011;306(21):2348-2358.
8. Park CK, Isayama T, McDonald SD. Antenatal Corticosteroid Therapy Before 24 Weeks of Gestation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2016;127:715-725.
9. Perivable birth. Obstetric Care Consensus No. 4. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;127:e157-169
10. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR et al. Antenatal Bethamethasone for Women at Risk for Late Preterm Birth. *N Engl J Med* 2016;374:1311-1320.
11. Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(2):B13-B15.
12. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005;331:662-668.
13. Crowther CA, Mckinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7.
14. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1190-1198.
15. Modi N, Lewis H, Al-naqeeb N, Ajayi-obe M, Doré CJ, Rutherford M. The Effects of Repeated Antenatal Glucocorticoid Therapy on the Developing Brain. *Pediatr Res* 2001;50:581-585.
16. Adams TM, Kinzler WL, Chavez MR, Vintzileos AM. The timing of administration of antenatal corticosteroids in women with indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:645.e1-4.
17. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a "rescue course" of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *YMOB* 2009;200:248.e1-9.