

## Expertenbrief No 34

Kommission Qualitätssicherung  
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

### Lungenreifungsinduktion bei drohender Frühgeburt: Standardindikationen und Dosierung

D. Surbek, G. Drack, O. Irion, M. Nelle\*, I. Hösli

#### Einleitung

Grosse randomisierte Studien haben schon vor vielen Jahren belegt, dass die präpartale sogenannte Lungenreifungsinduktion mittels mütterlicher Applikation von Glucocorticoiden nicht nur die Morbidität des Neugeborenen hinsichtlich **RDS (respiratory distress syndrome)** um die Hälfte erniedrigt, sondern auch die Inzidenz von schweren **intraventrikulären 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.

Hinsichtlich Dosierungsschemata bestand allerdings bis vor kurzem Unsicherheit. Während einige kleinere Studien auf einen möglichen günstigen Effekt der wiederholten Gabe der Lungenreifungsinduktion hinwiesen, haben andere teilweise tierexperimentelle Studien Risiken hinsichtlich der fetalen Hirnentwicklung bei wiederholter Gabe der Lungenreifungsinduktion suggeriert. Auch bezüglich der Frage, in welchem Zeitfenster eine Lungenreifungsinduktion sinnvoll ist und welches Glucocorticoid-Präparat verwendet werden soll, besteht in der Literatur Uneinigkeit. Ziel dieses Expertenbriefes ist deshalb, evidenzbasierte einheitliche Empfehlungen für die Lungenreifungsinduktion zur Verfügung zu stellen. Dabei werden sowohl die vorhandene Literatur wie auch vorhandene Empfehlungen und Richtlinien anderer Fachgesellschaften berücksichtigt.

#### Indikationen zur Lungenreifungsinduktion (LRI)

Drohende spontane Frühgeburt oder medizinisch indizierte vorzeitige Entbindung aus mütterlicher oder fetaler Indikation (z.B. bei schwerer intrauteriner Wachstumsretardierung aufgrund einer Placentainsuffizienz oder bei Präeklampsie) **zwischen 24 0/7 (23 5/7) und 33 6/7 Schwangerschaftswoche (SSW)** mit unbekannter fetaler Lungenreife bzw. mit nachgewiesener Unreife der fetalen Lungen > 34 0/7 SSW (S/A-ratio < 55).

Kürzlich publizierte, nicht randomisierte Studien suggerieren, dass die LRI möglicherweise schon zwischen 23 0/7 und 23 6/7 wirksam ist und die neonatale Mortalität in diesem extrem frühen Zeitraum verringert (Hayes et al, Obstet Gynecol 2008). In Einzelfällen und je nach klinischer Situation kann deshalb die LRI **bereits einige Tage vor der 24 0/7 SSW** durchgeführt werden.

Nach 34 0/7 SSW ist die schwere Langzeitmorbidität des Neugeborenen nicht mehr viel grösser als am Termin. 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 0/7 SSW und dem Termin fast kontinuierlich abnimmt. Es gibt keine grösseren Studien über LRI nach der 34. SSW bei drohender Frühgeburtlichkeit, welche die Wirksamkeit der LRI in diesem Zeitraum belegen. Allerdings hat eine randomisierte Studie an fast 1000 Schwangeren zur Effizienz der LRI vor einer elektiven Sectio 37. - 39. SSW gezeigt, dass auch bis zur 38. SSW signifikante Reduktion (Halbierung) der pulmonalen Komplikationen mittels vorgängiger LRI erreicht werden kann (Stutchfield et al, BMJ 2005). 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 LRI, weshalb die ideale Sectioplanung einer mit möglichen fetalen Nebenwirkungen verbundenen LRI vorgezogen werden sollte. Andererseits aber kann aus diesen Daten gefolgert werden, dass eine LRI wahrscheinlich auch nach der 34. SSW effektiv ist, was auch biologisch plausibel ist. Deshalb könnte es angebracht sein, **bei Indikationen zur Entbindung in der 35. und 36. SSW, bei denen kein hoher Zeitdruck besteht, doch noch eine LRI durchzuführen**. Dies entspricht auch den Guidelines des RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Generell scheinen deshalb nach der 34. SSW die möglichen Risiken der LRI selbst und diejenigen der Prolongation der Schwangerschaft zugunsten einer LRI beispielsweise bei frühem vorzeitigem Blasensprung gegenüber dem möglichen kleinen Nutzen zu überwiegen.

#### Kontraindikationen der LRI

Falls eine **unmittelbare Entbindung** indiziert ist (z.B. pathologisches CTG, vorzeitige Plazentalösung) ist eine LRI kontraindiziert. Ein **schweres fulminantes Amnioninfekt-Syndrom** stellt ebenfalls eine Kontraindikation dar. Leichte generalisierte mütterliche Infektionszeichen sind insbesondere bei sehr frühem Gestationsalter (< 26 SSW) keine absolute Kontraindikation gegen eine LRI. In diesem Falle ist eine Breitspektrum-Antibiotikatherapie unerlässlich, und Vor- und Nachteile der LRI 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 Glucosewerte müssen während der LRI engmaschig beobachtet werden.

Bei **Präeklampsie** zwischen 24 0/7 und 33 6/7 SSW kann die LRI durchgeführt werden, sofern ein Hinausschieben der Entbindung aufgrund der klinischen Situation um zumindest 12 - 24 Stunden möglich scheint. Bei einem HELLP-Syndrom hat die LRI zudem eine **günstige Wirkung auf eine schwere Thrombocytopenie und Leberenzymerrhöhung**, so dass unter Umständen die Betamethason-Gabe auch kurz vor der Entbindung und auch noch nach der Entbindung indiziert sein kann. 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 0/7 und 33 6/7 SSW sollte die Lungenreifungsinduktion immer unter Tokolyse und Antibiotikagabe durchgeführt werden, und bei bestehendem Amnioninfektsyndrom sollte umgehend entbunden werden.

## Dosierung der LRI

Die Standarddosierung der LRI 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).

Bei (sehr seltener) Kontraindikation gegen i.m. Injektion (z.B. hohes Blutungsrisiko): 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.

Die volle Wirksamkeit der Lungenreifungsinduktion ist erst **48 Stunden nach Beginn** (d.h. nach der ersten Injektion) erreicht.

## Lungenreifungsinduktion wiederholen?

In den Neunzigerjahren wurde aufgrund der Effektivität der LRI in vielen Kliniken in Europa die LRI 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 Oligodendrocyten, welche u.a. für die Markscheidenbildung um die Pyramidenbahn verantwortlich sind. Dies ist umso wesentlicher, als dass im dritten Trimester der Schwangerschaft der Zellteilungsspeak der Oligodendrocyten erreicht wird. So wurde denn auch in verschiedenen Tiermodellen bei mehrfacher Gabe der LRI 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.

Mittlerweile wurden die Ergebnisse von **mehreren grossen randomisierten klinischen Studien** publiziert (Guinn et al, JAMA 2001, Crowther et al. Lancet 2006, Crowther et al. NEJM 2007, Wapner et al. NEJM 2007, Murphy et al. Lancet 2008). Bis auf eine (Crowther et al.) hat keine der Studien signifikante Vorteile bezüglich eines kombinierten Outcome bei Neugeborenen gezeigt. Die grösste Studie mit fast 2000 Patientinnen (Murphy et al.) hat hingegen bestätigt, dass Neugeborene nach mehrfachen LRI ein vermindertes Geburtsgewicht, geringere Körpergrösse und einen kleineren Kopfumfang aufwiesen im Vergleich zu einer LRI. Eine Studie (Wapner et al.) wurde sogar vorzeitig abgebrochen, da die Gruppe mit wiederholten LRI eine (statistisch nicht signifikante) Tendenz zu vermehrten Cerebralpareesen zeigte.

Die Schlussfolgerung aus diesen Studien ist, dass zur Zeit die **Datenlage klar gegen eine routinemässige Wiederholung der LRI spricht**. Das Langzeitoutcome der Kinder aus diesen Studien muss abgewartet werden.

Es wurde für bestimmte klinische Situationen postuliert, dass eine einmalige Wiederholung der LRI („Rescue-Dosis“) im Falle einer akuten Verschlechterung der klinischen Situation mit erneut drohender Frühgeburt einen Vorteil bringen könnte. Obwohl es dazu erst beschränkte Evidenz gibt, hat eine kürzlich publizierte randomisierte Studie an fast 500 Patientinnen gezeigt, dass eine spätestens bis 32. SSW – mit Mindestabstand von 2 Wochen zur ersten LRI – verabreichte zweite LRI im Sinne einer „Rescue-Dosis“ das neonatale Outcome verbessert ohne Erhöhung des Kurzzeit-Risikos (Garite et al. AJOG 2009). **In besonderen klinischen Situationen** (z.B. erste LRI sehr früh z.B. 24. SSW, danach Verschlechterung der Situation 4 - 6 Wochen später) **kann nach der Meinung der Autoren eine einmalige LRI-Wiederholung („Rescue-Dosis“) gerechtfertigt sein**.

## Praktisches Vorgehen

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

Eine vorgängige **ausführliche Beratung** unter Miteinbezug der Haltung der Eltern in die Indikationsstellung der Lungenreifung ist insbesondere **zwischen 23 0/7 und 24 6/7 SSW** notwendig, wenn möglich gemeinsam mit den Neonatologen. Für dieses Zeitfenster 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. Idealerweise – falls möglich – wird das Vorgehen in einem gemeinsamen interdisziplinären Gespräch festgelegt. Siehe zu diesem Thema auch die interdisziplinäre Richtlinie zur Betreuung von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit von 2001 ([www.neonet.ch/assets/doc/gestationsalter-d.pdf](http://www.neonet.ch/assets/doc/gestationsalter-d.pdf), zur Zeit in Überarbeitung).

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

Prinzipiell: **Obwohl die Lungenreifungsinduktion ein off-label use ist, erachtet die Qualitätssicherungskommission eine formelle Aufklärung über den off label use in diesem Falle als unzweckmässig. Dies insbesondere deshalb, da der Nutzen der Lungenreifungsinduktion unbestritten ist und keine Alternative beseht.**

## *Literatur bei den Autoren*

Datum: 27.11.2009

\* PD Dr. Mathias Nelle, Abteilungsleiter Neonatologie, Inselspital Bern