



SAPP Jahrestagung 2022

Die medikamentöse Intervention bei einer Frühgeburt ist immer herausfordernd

© Shutterstock/Toshi Photography

Barbara Lardi

In der Schweiz kommen 7 % der Kinder vor der vollendeten 37. und 1 % vor der 32. Schwangerschaftswoche zur Welt. Die Mortalität bei frühgeborenen Kindern ist hoch und sowohl akut als auch entwicklungsphysiologisch treten viele Komplikationen auf. Die medikamentöse Intervention ist aufgrund der besonderen pharmakokinetischen Situation sowohl bei der Mutter als auch beim Neugeborenen äusserst herausfordernd.

Risikofaktoren und Triage in der Praxis

Das höchste Risiko für eine Frühgeburt besteht bei Status nach Frühgeburt (vorangegangene Frühgeburt), vaginalen Blutungen oder Zwillingschwangerschaften. Auch Infekte, wie z. B. bakterielle Vaginosen oder Parodontitis, können eine grosse Rolle spielen.

Blutungen oder ein Blasensprung sind Zeichen einer drohenden Frühgeburt. Nebst der Anamnese ist die Messung der Zervixlänge das wichtigste Indiz. Knapp 95 % der Frühgeburten könnten anhand der Zervixlänge vorgängig eruiert werden. Die Messung muss transvaginal, ohne Druck und mit leerer Blase durchgeführt werden. Ein biochemischer Marker ist das

fetale Fibronektin, welches allerdings eine hohe falsch positive Rate aufweist, v.a. nach einem Blasensprung oder wenn Blutungen vorliegen.

Referentin: PD Dr. med. Gwendolin Manegold-Brauer, USB

Möglichkeiten der Pharmakotherapie zur Tokolyse

Bei $\frac{3}{4}$ der Frühgeburten spielen frühzeitige Wehen eine Rolle. Eine medikamentöse Wehenhemmung mit Tokolytika im Zeitraum zwischen 22+0 und 33+6 SSW und nach Ausschluss der Kontraindikationen kann bei vorzeitigen Zervix-wirksamen Wehen die Geburt in 75–93 % der Fälle um

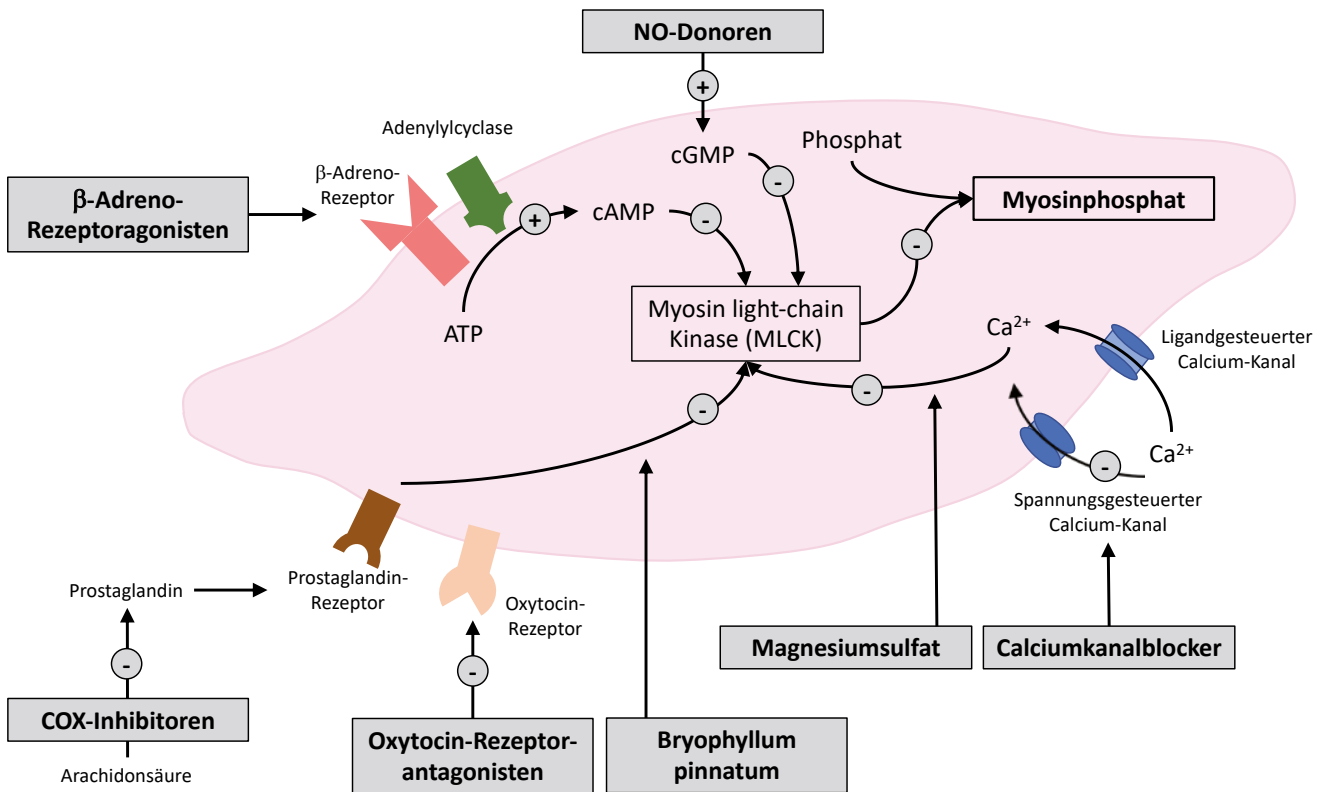


48 Stunden und in 62–78 % der Fälle sogar um sieben Tage hinausschieben. Das Ziel einer medikamentösen Tokolyse ist immer, 48 Stunden Zeit zu gewinnen, um eine Lungenreife und Neuroprotektion (siehe unten) durchzuführen und die Schwangere gegebenenfalls in ein spezialisiertes Perinatalzentrum zu überführen. Eine To-

kolyse während mehr als 48 Stunden (Langzeittokolyse) soll gemäss verschiedenen, seit Jahrzehnten diskutierten Richtlinien der Fachgesellschaften nicht durchgeführt werden; die praktische Umsetzung lässt hier aber auch immer wieder Ausnahmen im Sinne einer verlängerten Tokolyse zu.

Ein zentrales Enzym für die Wehentätigkeit ist die «Myosin light-chain kinase» (MLCK), welche das Myosin phosphoryliert, so dass es an Aktin bindet und damit Kontraktionen auslösen kann. Die Aktivität der MLCK wird in der Myometriumzelle durch verschiedene Signalkaskaden gesteuert und kann somit auch auf unter-

Abbildung 1: Vereinfachtes Schema der Angriffspunkte und Effekte der verschiedenen tokolytisch wirkenden Stoffe/Substanzen auf die Myometriumzelle (plus = Verstärkung oder Erhöhung, minus = Abschwächung oder Reduktion).



- **COX-Inhibitoren (Indometacin)** wirken über Prostaglandin-abhängige Veränderungen im Myometrium und beeinflussen die zytoplasmatische Calciumkonzentration.
- Oxytozin stimuliert als physiologisches Hormon Kontraktionen, indem es Phosphatidylinositol-Diphosphat zu Inositol Triphosphat umwandelt, welches wiederum die Freisetzung von Calcium ins Zytoplasma verursacht. Entsprechend kann der kompetitive **Oxytozinrezeptorantagonist Atosiban** zur Wehenhemmung eingesetzt werden.
- **Calciumkanalblocker (Nifedipin)** führen zu einer direkten Reduktion des intrazellulären Calciums und dadurch ebenfalls zu einer Blockade der MLCK. Gefürchtet ist jedoch die Hypotonie, vor allem unter hohen Dosen und wenn die Mutter vorher schon hypoton war, die zu einer Minderperfusion der Plazenta führen kann. Es scheint bei höheren Dosen keinen Benefit zu geben, jedoch mehr UAW (z. T. vermeidbar durch den Start mit eher niedrigen Dosen im Bereich von 60 mg).
- **β2-Sympathomimetika (wie Hexoprenalin und Fenoterol)** führen über die Bindung an den β2-Adrenozeptor zu einer Erhöhung des zyklischen cAMP, was indirekt die Aktivität der MLCK verringert, so dass Kontraktionen reduziert werden. β2-Sympathomimetika weisen aufgrund ihrer Restaktivität an β1-Adrenozeptoren ein hohes Mass an maternalen und fetalen unerwünschten Wirkungen auf und verursachen den grössten Überwachungsaufwand.
- Stickstoffmonoxid bzw. **Nitroglycerin** als NO-Donor wird in vielen Signalkaskaden als Botenstoff verwendet und führt über die Erhöhung von zyklischem cGMP ebenfalls zu einer Inaktivierung der MLCK und damit zu einer Relaxierung von glatten Muskelzellen. In der Praxis konnten sich NO-Donoren bisher nicht durchsetzen.
- **Magnesiumionen** hemmen die MLCK über eine kompetitive Verdrängung des intrazellulären Calciums, was wiederum zu einer reduzierten myometrischen Kontraktilität führt. Das lange verwendete Magnesiumsulfat (i.v.) wird in den internationalen Richtlinien als Tokolytikum nicht (mehr) empfohlen, findet jedoch unverändert seine Anwendung zur Behandlung der Präeklampsie oder Eklampsie sowie zur fetalen Neuroprotektion (siehe unten). Unter Berücksichtigung der Effizienz und des Nebenwirkungsprofils gelten Calciumantagonisten (Nifedipin, off-label use), Oxytozin-Rezeptorantagonisten (Atosiban) und COX-Inhibitoren (Indometacin, off-label use) als Tokolytika der Wahl (Expertenkonsens der S2k-Leitlinie 2022). In der grossen APOSTEL-Studie blieben die Frauen mit Nifedipinbehandlung etwas länger schwanger im Vergleich zu Atosiban, wobei das Outcome für die Kinder bei beiden gleich war. Indometacin hat vermutlich stärkere toxische Effekte für das Kind, weshalb es am USZ kaum verwendet wird.

schiedlichen Wegen medikamentös beeinflusst werden (vergl. Abb. 1).

Referenten: PD Dr. phil. II Ana Paula Simões-Wüst und PD Dr. med. Christian Haslinger, USZ

Prävention mit Progesteron

Progesteron wirkt schwangerschaftserhaltend und hat *in vitro* einen relaxierenden Effekt auf das Myometrium. Zudem kann es als Transkriptionsfaktor natürliche Killerzellen und T-Zellen sowie die Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen hemmen, um die Gewebeabstossung zu verhindern. Weiter reduziert es die Expression von Proteinen, welche für die Wehentätigkeit von essenzieller Bedeutung sind (z.B. Connexin 43, Calciumkanäle und Oxytozinrezeptoren).

Mikronisiertes Progesteron wird daher im *off-label use* zur Prävention einer Frühgeburt eingesetzt. Es kann oral oder vaginal appliziert werden, wobei die vaginale Applikationsform besser wirksam ist (vergl. Tab. 1). In der EPPPIC-Studie 2021 konnte eine deutliche Reduktion der Frühgeburtlichkeit bei Einlingsschwangerschaften beobachtet werden (voraussichtlich auf 2025 werden die Daten der PROSPECT Studie für Zwillingschwangerschaften erwartet). Am meisten profitierten jene Frauen, die bereits eine verkürzte Zervix hatten und den Risikofaktor Status nach Frühgeburt aufwiesen. Bisher wurden keine fetalen Fehlbildungen unter Progesteron beobachtet. Für die Kinder schien es weder

Table 1: Anwendungsformen von Progesteron.

Applikation	Dosierung	Pharmakokinetik	Anwendung
oral	100–200 mg	Niedrigere Blutkonzentrationen im Vergleich zur vaginalen Applikation Blutspiegel bleiben ca. 5–8 Stunden erhöht	Meist Indikation ausserhalb der Schwangerschaft UAW: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Nausea, Stimmungsschwankungen
vaginal	90 mg/Tag als Gel, 200(–400) mg/Tag als Kapsel oder Suppositorium	Maximaler Peak nach 2–3 Stunden	Zur Prävention der Frühgeburt UAW: vaginaler Ausfluss; weniger UAW als bei oraler Applikation
i.m.	250 mg/Woche als Depotinjektion	Maximaler Peak nach 2–7 Tagen	17a-Hydroxyprogesteroncaproat (17-HPC) zur Prävention der Frühgeburt ab frühestens 16 bis maximal 36 SSW UAW: Rötung, Schmerzen an der Einstichstelle

ein Vorteil noch ein Nachteil zu sein und auch im Langzeit-Outcome fand sich kein Unterschied.

In der Schweiz wird (in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der DGGG und der OEGGG) Progesteron bei Frauen mit vorangegangener Frühgeburt oder bei einer Zervixlänge ≤ 25 mm, von der 24. bis zur 36. SSW jeweils abends vaginal in einer Dosierung von im Mittel 200 mg angewendet. Ohne verkürzte Zervix sollten Frauen mit Zwillingschwangerschaften kein Progesteron erhalten, da die Evidenz nicht vorhanden ist. Sowohl die Kombination von Tokolytika mit Progesteron als auch die Behandlung mit Progesteron nach einer erfolgten Tokolyse sollte vermieden werden, da keine oder negative Ergebnisse vorliegen.

Referentin: Prof. em. Dr. med. Irene Hösl

Neuroprotektion

Für die werdenden Eltern hat in einer solch belastenden Situation meist die Frage nach der Überlebenschance des Kindes das grösste Gewicht. Je früher das Kind zur Welt kommt, desto grösser ist die Gefahr von Hirnschäden und den daraus resultierenden Komplikationen oder zerebralen Lähmungen. Deshalb suchen die Geburtshelfer und Neonatologen intensiv nach Möglichkeiten, um die Kinder vor solchen Schäden zu schützen.

Pränatale Steroide

1972 wurde die erste Studie mit Glukokortikoiden zur Prävention des respiratorischen Distress Syndroms und intraventrikulärer Hirnblutungen durchgeführt. Heute gilt die antenatale Lungenreifung bei drohender Frühgeburt ab der 24. bis zur vollendeten 34. SSW mit Dexametha-

Vielversprechende Forschungen über Bryophyllum pinnatum



© Ana Paula Simões-Wüst

Aufgrund ausgedehnter Forschungsarbeiten am USZ haben in der Schweizer Geburtshilfe Präparate mit *Bryophyllum pinnatum* grosse Bedeutung erlangt. Häufig im Gebrauch sind dabei Kautabletten mit angetrocknetem Blattpresssaft. In *in vitro* Experimenten an Myometriumzellen konnte *Bryophyllum p.* nach einer Stimulation mit Oxytozin den Calcium-Einstrom verhindern. *In vitro* greift *Bryophyllum p.* also genau dort in die Signalwege ein, wo auch die synthetischen Tokolytika interagieren. Eine interessante Option könnte somit die Kombination der klassischen Tokolytika mit *Bryophyllum p.* sein. Die Kombination von *Bryophyllum p.* mit Nifedipin war denn auch im Gebärmutterstreifenversuch stärker wirksam als die beiden Komponenten je alleine. Aufgrund der klinisch beobachteten anxiolytischen Effekte bietet *Bryophyllum p.* insbesondere bei unspezifischen, oftmals mit mütterlicher Anspannung und Angst einhergehenden Situationen mit Frühgeburtsbestrebungen eine hilfreiche Entlastung, v.a. im ambulanten Bereich.

Referentin: PD Dr. phil. II Ana Paula Simões-Wüst



son oder Betamethason als Standard. Ein Vorteil für eines der beiden Kortikosteroide besteht wohl nicht.

Magnesiumsulfat

Unter den Wirkmechanismen des Magnesiumsulfats zur fetalen Neuroprotektion scheinen eine Präkonditionierung des Gehirns sowie eine Beeinflussung von Apoptose und inflammatorischer Prozesse die wichtigsten zu sein. Eine Wirkung auf die Mitochondrien ist nachgewiesen und die Bedeutung wird diskutiert. Lange Zeit kannte man die optimale Dosis nicht (Studien von 7–100g Magnesiumsulfat pro Tag) und Langzeitdaten fehlten. Es gab Studien, die zeigen konnten, dass Zerebralparenzen um ca. 30 % reduziert werden konnten. Kinder, deren Mütter hohe Dosen Magnesiumsulfat bekamen, wiesen aber eine erhöhte Mortalität auf und wenn es zu früh verabreicht wurde, stieg die Rate von spontanen Darmdurchbrüchen. Wichtig ist die Verabreichung als i.v. Bolusinjektion (4g innerhalb von 15 Minuten) nach Möglichkeit mindestens 4 Stunden vor der Geburt. Dabei nimmt man allfällige UAW der Mutter in Kauf, da diese im Vergleich zum Nutzen für das Kind vernachlässigbar sind.

Referent: PD Dr. med. Thomas Roos,
Spitäler Schaffhausen

Physiologisches Abnabeln zur Unterstützung der Adaption des Frühgeborenen

Bis zur Geburt fließen aufgrund des hohen Gefässwiderstandes nur ca. 10 % des rechtsventrikulären Auswurfs in die fetalen Lungen, während der Hauptteil über den Ductus arteriosus an der Lunge vorbeifliesst. Nach der Lungenbelüftung fällt der pulmonale Gefässwiderstand rapide ab und das Blut fliesst direkt ins pulmonale Kapillarnetz. Wird nun abnabelt und damit die Plazenta mit sehr tiefem Gefässwiderstand entfernt, bevor die Lungenstrombahn eröffnet ist, steigt der Widerstand im Herzen stark an. Dies kann zu einer neonatalen Hypoxämie mit nachfolgender Bradykardie führen. Genau diese starken Blutdruckschwankungen bergen bei frühgeborenen Kindern aber ein grosses Risiko für spätere Hirn-

blutungen. Würde mit der Abnabelung bis zur erfolgten postnatalen Belüftung der Lunge und einer stabilisierten Füllung des linken Vorhofes zugewartet, könnten Blutdruckschwankungen abgeschwächt und die Adaptation des Neugeborenen verbessert werden. Dies bedingt jedoch, dass die neonatale Erstversorgung ohne vorherige Durchtrennung der Nabelschnur erfolgen muss. Mit den heutigen technischen Mitteln ist das möglich (mobile Reanimationstische), erfordert aber für die Geburtshelfer ein Umdenken.

Unterdessen gibt es Studien, die belegen, dass mit einer verzögerten Abnabelung um 60 Sekunden das relative Mortalitätsrisiko um 30 % gesenkt werden kann und die Behinderungen nicht zunehmen. Frühgeborene oder schlecht adaptierte Neugeborene profitieren davon, wenn man die Sauerstoffversorgung durch die Plazenta erst dann durchtrennt, wenn die Lunge belüftet ist (physiologisches Abnabeln). Die Datenlage betreffend das physiologische Abnabeln ist noch zu schwach, als dass man diese Praxis als neuen Standard setzen könnte, hingegen soll grundsätzlich verzögert abnabelt und nur bei speziellen Indikationen (z.B. bei einer Plazentalösung) sofort abnabelt werden.

Referent: PD Dr. med. Martin Stocker, LUKS

Herausforderungen – und Chancen – der medikamentösen Therapie beim Frühgeborenen

Bei Frühgeborenen ändern sich die Faktoren, welche die Dosierung beeinflussen, schnell, teilweise fast stündlich. Wieso? Leber- und Nierenfunktion sind bei Frühgeborenen unreif. Aufgrund von Reifungsprozessen in den ersten Lebenstagen nimmt die Kapazität Medikamente zu metabolisieren und auszuschleiden, zu. Dazu ist zu beachten, dass gewisse Medikamente wie Ibuprofen, Gentamicin und Amikacin die Nierenfunktion beeinflussen können.

Das pharmakologisch-therapeutische Fenster ist für viele Therapien eng, so dass Dosierungen für jedes Frühgeborene täglich angepasst und optimiert werden müssen. Ein bestmögliches Wirk-

fenster zu finden, in welchem der gewünschte Effekt erreicht wird ohne Schaden für das Kind anzurichten, ist daher herausfordernd. Deshalb ist es wichtig, Behandlungen und Dosierungen in der Schweiz zu optimieren und zu vereinheitlichen. Die nationale Initiative SwissPedDose wird vom Bundesamt für Gesundheit unterstützt, um eine landesweite Harmonisierung in der Neonatologie/Pädiatrie herbeizuführen.

Immer öfter kommen in der Forschung nun auch umfassende Computersimulationen zum Einsatz, um Ergebnisse aus klinischen Studien zu ergänzen und komplexe Dosierungen für Frühgeborene, die noch nicht gut eingestellt sind, zu vereinfachen und zu verbessern. Ziel ist es, eine Plattform zu entwickeln, welche in Zukunft auf der Basis von national und international erhobenen, pharmakologischen Datenpools verschiedener Genese den Neonatologen Unterstützung in der täglichen Dosisfindung geben kann. ■

Referent: Prof. Dr. med. Marc Pfister, UKBB

Literatur auf Anfrage

Korrespondenzadressen

Dr. sc. nat. Barbara Lardi-Studler
Seeblickstrasse 11
8610 Uster
E-Mail: barbara.lardi@gmail.com

Geschäftsstelle SAPP
Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach
Universitätsspital Zürich
Postfach 125
8091 Zürich
E-Mail: info@sappinfo.ch

Die nächste SAPP Fortbildung

Online-Workshop vom 16. März 2023 ab 14.30 Uhr. Thema: «Hormone und hormonaktive Substanzen in Schwangerschaft und Stillzeit».

Mehr Infos auf www.sappinfo.ch

Anmeldung mittels nebenstehendem QR-Code.

