

# Frühgeburt und intrauterine Infektionen

Die Frühgeburt und ihre Folgen sind nach wie vor ein ungenügend gelöstes Problem der Geburtshilfe und Neonatologie. Frühgeborene stellen den größten Anteil jener Kinder dar, die unter schwerwiegenden postpartalen Folgen wie nekrotisierender Enterocolitis und Cerebralparese leiden. Einen zentralen Stellenwert nimmt daher die Diagnose und Therapie von Infektionen der Schwangeren und des Fetus ein.

Martin Langer\*

## Definition und Risikofaktoren

Als Frühgeburt gilt jede Lebendgeburt von Schwangerschaftswoche (SSW) 22+0 bis SSW 36+6, wobei sowohl für die epidemiologische als auch die klinische Sichtweise einige Differenzierungen notwendig sind. In Österreich wird – unabhängig von Gestationsalter und Gewicht – jedes Kind mit Lebenszeichen, wie etwa Atembewegungen oder Pulsationen der Nabelschnur, als „Lebendgeburt“ bezeichnet. Die klinisch relevanteste Gruppe mit hoher perinataler Morbidität und zum Teil auch Mortalität sind Frühgeburten im späten zweiten Trimenon, also zwischen SSW 23+0 und 28+0. Ihnen sollte auch die größte Aufmerksamkeit der Perinatologie gewidmet werden. Neugeborene zwischen SSW 34+0 und 36+6 gelten als „late preterms“; zwar mit sehr guter Prognose, jedoch mit erhöhtem Überwachungsbedarf.

Die bekannten Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit sind Mehrlingsschwangerschaft, Zervixinsuffizienz, Zustand nach Frühgeburt und Uterusmalformationen. Diagnostische Hilfsmittel zur besseren Einschätzung der Frühgeburtsgefährdung sind u.a. der Zervixultraschall, das Infektionsscreening und die Bestimmung des fetalen Fibronektins. Darüber hinaus ist Frühgeburt in allen

Gesellschaften und medizinischen Systemen ein klassischer soziodemographischer Indikator, d.h. dass ungünstige sozio-ökonomische Verhältnisse bis zu 15 Prozent zur Frühgeburtlichkeit beitragen.

Die im Vergleich zu den genannten Faktoren bei weitem überwiegenden Ursachen sind jedoch Infektionen wie Harnwegsinfekte, bakterielle vaginale Infektionen und als gemeinsame „Endstrecke“ die Chorionamnionitis mit dem Vollbild des Amnioninfektsyndroms (AIS). Mehrere Infektionswege kommen für die Infektion des Amnions und des Fetus in Frage: die Aszension, transplazentare, hämatogene Infektion und iatrogene Infektion bei invasiven Diagnosemethoden.

## Spezielle Erreger

Obwohl eine Fülle von Erregern – bakterielle (E.coli, Enterobakterien), virale (zum Beispiel Hepatitis B und C, HIV, Cytomegalievirus) und Protozoen (Toxoplasmen gondii) – geburtshilfliche Relevanz haben, sollen im Rahmen dieses Artikels drei Erreger detaillierter besprochen werden, die besondere Bedeutung für die Folgen einer Frühgeburt haben.



### *Chlamydien*

Die urogenitale Chlamydia-trachomatis-Infektion zählt weltweit zu den häufigsten bakteriell bedingten übertragbaren Erkrankungen. In Mitteleuropa geht man von einer Prävalenz von ein bis fünf Prozent aus. Während die Besiedelung/Infektion bei der gesunden, nicht-schwangeren Frau zu Salpingitis/Oophoritis und in Folge zu Beckenschmerz und Sterilität führen kann, kann sie bei der Schwangeren Fehlgeburten, vorzeitigen Blasensprung und Chorionamnionitis verursachen. Ein Chlamydien-Screening, auch und gerade bei der klinisch unauffälligen Schwangeren, erscheint daher sinnvoll. Bei einer durch Kultur oder PCR nachgewiesenen Chlamydieninfektion gilt Azithromycin oder Erythromycin oral als Mittel der Wahl.

### *β-hämolsierende Streptokokken*

Werden β-hämolsierende Streptokokken der Gruppe B (Group B streptococcus, GBS) im Vaginalsekret nachgewiesen, so besteht eine geringgradig erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt, besonders wenn es Hinweise für eine ascendierende Infektion mit Bakteriurie gibt. Die eigentlich gefährliche Konsequenz besteht aber für das Frühgeborene in einer neonatalen Infektion oder Sepsis. Dabei muss zwischen

„early onset“- und „late onset“-Sepsis unterschieden werden. Bei der „early onset“-Sepsis erfolgt die Infektion sub partu und zieht vor allem eine respiratorische Insuffizienz nach sich; die „late onset“-Sepsis geht dagegen häufig mit Meningitis einher. Bei beiden Formen sind Letalitätsraten von bis zu zehn bis 25 Prozent möglich. Der klinische Verlauf ist besonders bei Frühgeburten besonders schwerwiegend. Der Nachweis kann mittels Vaginalabstrich zwischen SSW 35 und 37 durchgeführt werden.

Ein generelles Screening aller Schwangeren wird in Mitteleuropa derzeit (noch) nicht empfohlen, wengleich es bei folgenden Risikogruppen sinnvoll ist: Zustand nach Neugeborenensepsis, Zustand nach Frühgeburt sowie rezidivierende Infekte in der Schwangerschaft.

Eine intrapartale, antibiotische Behandlung mit Penicillin G mit 1x10 Mio E i.v. (bei Unverträglichkeit mit Cephalosporinen oder Clindamycin) kann die Rate der Streptokokkeninfektion/-sepsis um bis zu 65 Prozent reduzieren und ist daher ab Geburtsbeginn bei Frühgeburt, vorzeitigem Blasensprung oder Fieber sub partu dringend indiziert! »

» **Ureaplasmen**

Ureaplasmen urealyticum sind ursächlich pathogene Keime für gefährliche Komplikationen in der unmittelbaren Neugeborenen-Periode und deren Spätfolgen. Darunter sind vor allem die Bronchopulmonale Dysplasie zu nennen, es gibt aber auch Hinweise auf Zusammenhänge mit nekrotisierender Enterokolitis und intraventrikulärer Hämorrhagie.

In klinischen Studien war Ureaplasma urealyticum signifikant mit der Bronchopulmonalen Dysplasie assoziiert. Auch für das Atemnotsyndrom des Neugeborenen (infant respiratory distress syndrome, IRDS) und für Intra- und periventrikuläre Hirnblutung (I/PVH) zeigte sich manchmal eine Korrelation.

Die maschinelle Beatmungsdauer sowie die Gesamtbeatmungsdauer (invasive und CPAP-Beatmung) waren signifikant länger. Bei den infektiologischen Komplikationen „early/late onset“-Sepsis und nekrotisierende Enterocolitis sowie periventrikuläre Leukomalazie (PVL) waren keine Assoziationen mit der Ureaplasmeninfektion feststellbar. Gardnerellen im Abstrich sollten ebenfalls als Risikofaktor für eine Frühgeburt betrachtet werden.

Eine eventuelle prophylaktische Antibiotika-Therapie bei vaginaler Besiedelung wird kontrovers diskutiert. Der therapeutische Einsatz von intravenös applizierten Makrolid-Antibiotika nach sehr frühem Blasensprung (extremely premature preterm rupture of membranes, EPPROM) ist hingegen geeignet, die Rate von neonatalen Komplikationen zu senken.

**Vorgehen bei drohender Frühgeburt**

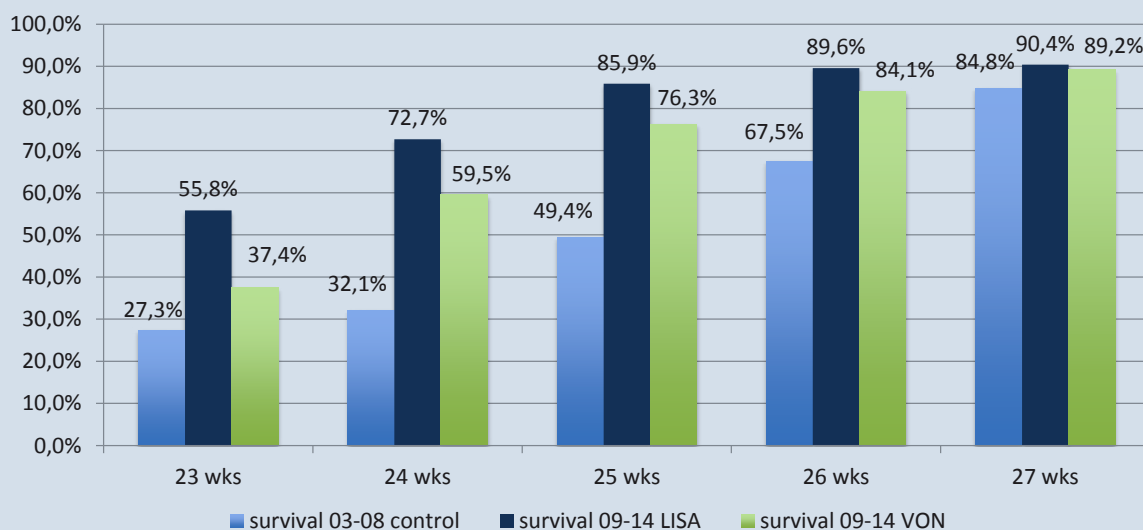
Nur einige wenige Therapieformen sind bei drohender Frühgeburt tatsächlich evidenzbasiert. An erster Stelle steht dabei die Lungenreifung mit 2x12mg Betamethason, die – wenn zwischen SSW 24 und 34 gegeben – respiratorische Anpassungsstörungen/IRDS und die Rate von maschineller Beatmung nachweislich reduzieren kann.

Tokolyse, sei es mit  $\beta$ -Mimetika oder Oxytocin-Antagonisten, bringt dann Vorteile, wenn sie für den Zeitbedarf der Lungenreifung, also 48 Stunden i.v. verabreicht wird. Eine längere Anwendungsdauer kann zwar das Gestationsalter bei der Geburt verlängern, nicht aber die perinatale Morbidität oder Mortalität günstig beeinflussen. Für eine orale Tokolyse gibt es keine Indikationen mehr.

In den letzten Jahren wurde die Neuroprotektion mittels intravenöser Mg<sup>++</sup>-Infusion in die Standardtherapie der drohenden Frühgeburt aufgenommen. Zwischen SSW 24 und 30 kann damit der Prozentsatz der Cerebralparese gesenkt werden; die Therapie ist aber mit beträchtlichen Nebenwirkungen behaftet und bedarf einer engmaschigen Überwachung der Nierenfunktion und der Hyperreflexivität.

Eine eventuelle Antibiotikagabe muss differenziert betrachtet werden: bei vorzeitigem Blasensprung ist eine kombinierte Gabe von Azithromycin (1g/d/1d) und einem Breitbandpenicillin wie zum Beispiel Ampicillin (für 7d) indiziert. Bei erhaltenen Mem-

**Tab.1: Gestationsaltersabhängiges Überleben** Kinderklinik Wien vs. Vermont-Oxford-Netzwerk (VON)



© Quelle: Prof. Dr. K. Klebermasz-Schreier

branen sollte man mit AB-Gabe zurückhaltend sein; sie sollte nur bei erhöhten Entzündungsparametern und/oder klinischen Zeichen eines Amnioninfektsyndroms gegeben werden.

## Geburtsmodus

Bei sehr frühem Blasensprung (EPPROM) zwischen SSW 24 und 32 stellt sich die Frage nach einem aktiven oder einem eher zuwartenden Verhalten („early delivery“ versus „expectant management“). Zur Entscheidung zwischen diesen Handlungsalternativen müssen in erster Linie die Parameter Gestationsalter und Nachweis einer Chorionamnionitis, zusätzlich eventuell auch die Dauer seit dem Blasensprung und die Fruchtwassermenge herangezogen werden. Dabei muss vorausgesetzt werden, dass bei sehr frühem Blasensprung nach Abschluss der Lungenreifung die Tokolyse unbedingt beendet werden muss!

Vor SSW 28 und bei negativen Entzündungsparametern (Leukozyten und CRP in 2-d-Abständen) überwiegt in der Mehrzahl der Fälle der Vorteil eines zuwartenden Verhaltens mit Gewinn an Gestationsalter. Zwischen SSW 24 und 27 kommt es dabei zu einer steil ansteigenden Verbesserung der Prognose; in der Literatur werden Werte von bis zu drei Prozent geringere Morbidität/Tag angegeben! Die Bereitschaft, auch bei sehr kleinen Frühgeborenen zwischen SSW 24 und 27 eine Sectio durch erfahrene Operateure durchzuführen, stellt Teil des Gesamtkonzepts zur Verbesserung der Prognose dar.

Ab SSW 32 sollte eindeutig aktiv entbunden werden. Bei Mehrgebärenden und günstigem Zervixscore kann eine Prostaglandin-einleitung erwogen werden, bei Erstgebärenden und unreifem Bishop-Score wird man eher eine Schnittentbindung wählen. Zwischen SSW 28 und 32 können Sekundärparameter wie Katamnese seit EPPROM und Fruchtwassermenge herangezogen werden. Bei Frühgeburt und Beckenendlage ist in jedem Gestationsalter und unter allen Umständen eine Sectio durchzuführen!

## Prognose von frühgeborenen Kindern

Die moderne Neonatologie und Perinatalogie hat in den vergangenen Jahrzehnten eine enorme Verbesserung der Prognose von Frühgeborenen erzielt – sowohl die Mortalität als auch die Morbidität betreffend. Die Gabe von Surfactant und die Hochfrequenzbeatmung sind zwei Einzelfaktoren, die dazu beigetragen haben. Bedeutender als jede einzelne Maßnahme ist jedoch ein umfassendes Gesamtkonzept, das einen schonenden Entbindungsmodus, Erstversorgung durch ein erfahrenes neonatologisches Team und sparsamen Einsatz invasiver Methoden miteinschließt. Vor allem aber kann und muss das Behandlungskonzept ab SSW 24 von einer tendenziell günstigen Prognose ausgehen, um tatsächlich alle Möglichkeiten auszuschöpfen. Für die Jahre vor derartigen integrierten Konzepten konnte nachgewiesen werden, dass eine pessimistische Grundeinstel-

lung hinsichtlich der Prognose des Kindes gewissermaßen als „self-fulfilling prophecy“ wirkte – insofern, als unterhalb eines gewissen Gestationsalters nicht mit aller Konsequenz therapiert wurde und das Outcome daher nicht die durchaus erzielbaren Erfolge erreichte.

Die Ergebnisse des Perinatalzentrums an der MedUni Wien sind in Tab. 1 dargestellt. Vereinfachend kann man sagen, dass vor SSW 24 die Prognose immer noch unbefriedigend ist, mit der abgeschlossenen SSW 24 aber eine deutliche Verbesserung einsetzt und mit der abgeschlossenen SSW 28 bereits eine sehr gute Prognose vorausgesetzt werden kann.

Diese Überlegungen führen zu der nunmehr allgemein geübten Praxis, dass kleine Frühgeburten nur in dafür spezialisierten Zentren behandelt werden sollten. Jede geburtshilflich/neonatalogische Einheit muss für sich jene Fälle definieren, die vor Ort betreut werden können und andere, die im Sinne eines Antenataltransportes (in-utero-transfer) direkt an das Zentrum transferiert werden sollten. Die Parameter für diese Entscheidung sind vor allem das Gestationsalter, aber auch der Infektionsstatus, eine eventuelle intrauterine Wachstumsretardierung, (höhergradige) Mehrlingsschwangerschaft etc. Die Betreuungsbereiche aller Abteilungen einer Region müssen von den Gesundheitsbehörden in einen Gesamtplan der perinatologischen Versorgung zusammengefasst werden, der eine verbindliche Orientierungsbasis darstellt.

## Beratung der Schwangeren

Jede Schwangere mit einer potentiell drohenden Frühgeburt, vor allem vor SSW 28, muss interdisziplinär durch Geburtshilfe und Neonatologie beraten werden. Darin müssen in verständlicher Sprache die realistischen (Langzeit-)Aussichten des zu erwartenden Kindes besprochen werden. Vorerst müssen die Haltungen der Eltern exploriert und eventuelle Fehlvorstellungen korrigiert werden; diese können sowohl in unrealistisch positiven Erwartungen in infausten Situationen vor SSW 23, als auch im Extremfall Forderung nach Therapieabbruch bei durchaus gegebener Prognose nach SSW 25 bestehen. Die betreuenden Ärzte müssen klarstellen, welche Verpflichtung sie gegenüber dem Kind übernehmen müssen (wie etwa aktive Therapie nach SSW 24) und in welchen Fragen die Eltern mitentscheiden können, etwa in der Frage nach proaktivem Vorgehen mit Lungenreifung und/oder Sectio zwischen SSW 23 und 24 versus Zuwarten. ☉

### Literatur beim Verfasser

\* **Univ. Prof. Dr. Martin Langer**, Abteilung für Geburtshilfe und Fetomaternale Medizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, E-Mail: martin.langer@meduniwien.ac.at