

SPÄTLING, L.: Behandlung vorzeitiger Wehen

gynäkol. prax. 30, 223–234 (2006)
Hans Marseille Verlag GmbH München

Behandlung vorzeitiger Wehen

L. SPÄTLING

Frauenklinik
(Direktor: Prof. Dr. L. SPÄTLING)
des Klinikums Fulda

*Ursachen – Zervixwirksamkeit –
Tokolyse – Medikamente – Empfehlungen*

Einleitung

Nur etwa 30% aller Frühgeburten sind Folge vorzeitiger Wehen. Bei den restlichen 2 Dritteln wird die Schwangerschaftsbeendigung aufgrund eines vorzeitigen Blasen-sprungs oder einer von Mutter und/oder Kind ausgehenden Pathologie indiziert (1).

In den 80er-Jahren des 20. Jahrhunderts war die medizinisch indizierte Frühgeburt eine Seltenheit – nicht zuletzt wegen der fehlenden diagnostischen Mittel, vereint mit geringerer Kenntnis der Pathophysiologie. Trotz der stetigen Zunahme medizinisch indizierter Geburtseinleitungen ist nur ein leichter Anstieg der Frühgeborenenrate zu verzeichnen (z. B. Hessen: <37 Schwangerschaftswochen [SSW] von 6,72% 1990 auf 7,72% 2000). Parallel dazu zeigt sich ein deutlicher Rückgang der neonatalen Mortalität. Dies unterstreicht auch die klinische Beobachtung, dass eine Frühgeburt aufgrund vorzeitiger Wehen deutlich seltener stattfindet als noch vor Jahren – es ist somit nicht mehr angebracht, die Rate der Frühgeburten als die Rate des Versagens einer wehenhemmenden Therapie zu interpretieren.

Bei im Wesentlichen gleich bleibender Anzahl von Kindern mit einem Gestationsalter <37 SSW kann bei der beobachteten Zunahme medizinisch indizierter Frühgeburten und der Zunahme von Frühgeburten aufgrund iatrogener Mehrlingsschwangerschaften angenommen werden, dass die Gesamtzahl der Frühgeborenen, die aufgrund vorzeitiger Wehen geboren werden, sogar abgenommen hat. Dies würde auf ein erfolgreiches Management des Symptomenkomplexes »vorzeitige Wehen« hinweisen.

In den letzten 15–20 Jahren hat sich Wesentliches geändert. Das Wissen über Ätiologie und Pathophysiologie vorzeitiger Wehen hat sich vermehrt, woraus neue Ansätze in Prophylaxe und Therapie entwickelt wurden. Parallel dazu hat sich das gesunde Überleben besonders der kleinen Frühgeborenen drastisch verbessert, sodass das Symptom »vorzeitige Wehen« seinen Schrecken verloren hat.

Hier ist es – wie in vielen Bereichen der Medizin – schwierig, den Erfolg einer einzelnen Veränderung des therapeutischen Regimes zuzuschreiben.

Im Folgenden wird – gestützt auf die Ergebnisse eigener wissenschaftlicher Arbeit und jahrelange klinische Erfahrung – versucht, ein eher ganzheitliches Herangehen an die Therapie vorzeitiger Wehen als Symptom einer nicht offensichtlichen Störung des mütterlichen Organismus darzustellen und zu propagieren.

Ätiologie

Die Frühgeburt ist der gemeinsame Endpunkt sehr verschiedener Pathologien (Abb. 1). Die häufigsten Ursachen sind Infektionen, Störungen der Plazentation, primäre Pathologie des Fetus, sowie Pathologie des Uterus.

Jede der genannten Ursachen kann zu vorzeitigen Wehen, zu einem vorzeitigem Blasensprung führen oder Grundlage für eine indizierte vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft sein. Ein zunehmender Anteil der sehr kleinen Frühgeburten resultiert aus Mehrlingsschwangerschaften,

häufig als Folge assistierter Reproduktionsmedizin.

Ein Magnesiummangel wird ebenfalls als eine der Ursachen für vorzeitige Wehen angesehen, da bei einem Teil der Patientinnen die Gabe von 15–20 mmol Mg/d sowohl vorzeitige Kontraktionen bzw. Wehen als auch die Frühgeburtlichkeit zu reduzieren vermag (2, 3).

Auch der Einfluss psychosozialer und demographischer Faktoren ist belegt (4).

Pathophysiologie

Histologische Untersuchungen von Eihäuten und der Plazenta haben gezeigt, dass die Mehrzahl der Frühgeburten nach vorzeitigem Wehen entweder auf aufsteigende Infektionen oder auf uterine Vaskulopathien mit Durchblutungsstörungen der Plazenta zurückgeführt werden kann (5). Hierzu gehören auch retroplazentare Blutungen. Vorzeitige Wehen können auch durch Urogenitalinfekte und dadurch induzierte Freisetzung von Prostaglandinen, Zytokinen und proteolytischen Hormonen ausgelöst werden (6).

Das ebenfalls gebildete Interleukin-1 (IL-1) und der Tumornekrosefaktor (TNF) stimulieren die Produk-

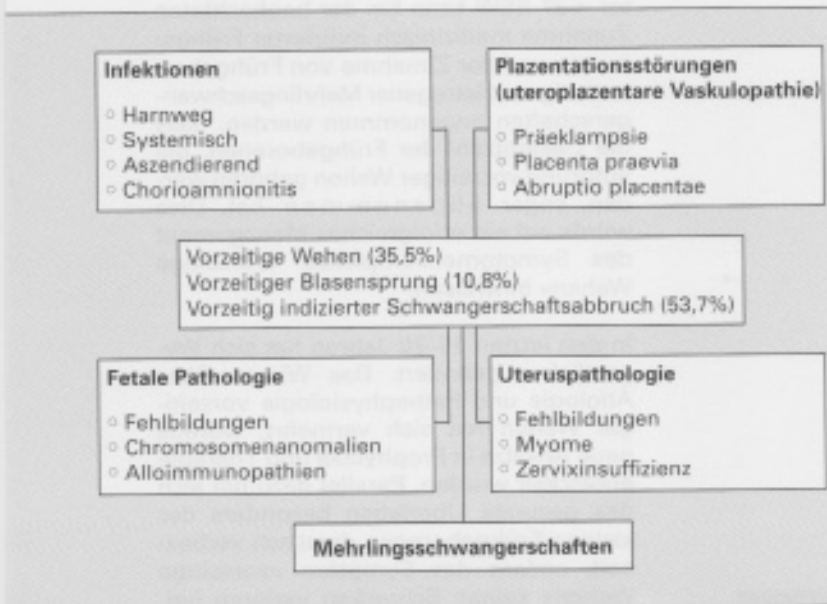


Abb. 1
Pathogenese der
Frühgeburt;
aus SCHNEIDER et al. (1)

tion von Corticotropin releasing Hormon (CRH), das wiederum potenzierend auf den Effekt der Prostaglandine, TNF und IL-1 wirkt. Durch diese Vielzahl von Substanzen wird die Empfindlichkeit des Myometriums auf kontraktionsfördernde Substanzen, wie zum Beispiel Oxytocin, verstärkt.

Auch Stress kann über die Bildung von CRH eine vorzeitige Wehentätigkeit auslösen (7).

Diagnostik

Nicht jede Wehentätigkeit führt zu einer Frühgeburt – so ist es schwierig, zu therapierende Wehentätigkeiten von solchen zu unterscheiden, die nicht behandelt werden müssen.

Bezüglich der Häufigkeit beschreibt ZAHN (8) den Grenzwert für 25 SSW bei 2 Kontraktionen, für 37 SSW bei 5 Kontraktionen pro Stunde. Neben der Regelmäßigkeit und Häufigkeit könnten auch der Ort der Entstehung und die Ausbreitung der Wehen eine Rolle spielen, ebenso die Kontraktion des gesamten Uterus oder nur von Teilbereichen.

Diese Überlegungen haben zur Entwicklung der Vierkanaltokographie geführt. Bei diesem Verfahren wird über den 4 Quadranten des Uterus gleichzeitig seine Wandfestigkeit aufgezeichnet. Globale, den gesamten Uterus erfassende Kontraktionen, die in der Tendenz ihren Ursprung im rechten oberen Quadranten hatten, waren mit einer signifikant kürzeren Schwangerschaft verbunden als lokale Kontraktionen an wechselnden Orten (9).

Klagt die Patientin über unspezifische Beschwerden, die sie zusätzlich zur Wehentätigkeit verspürt, sollte der Therapeut dem Symptom »vorzeitige Wehen« vermehrt Beachtung schenken (Tab. 1).

Palpation

Zur Geburt hin nimmt der Gesamtkollagengehalt der Zervix ab. Der Umbau der Zervix wird durch Ausschüttung von Zytokinen bei lokaler Entzündung verstärkt.

- Uterine Kontraktionen (besonders beim Gehen und Treppensteigen)
- Menstruationsähnliche Beschwerden
- Tiefe Rückenschmerzen
- Unspezifische Leibschmerzen
- Wässriges oder blutiges Vaginalsekret
- Änderung der Zusammensetzung des Vaginalsekretes
- Druckgefühl im Bereich der Symphyse
- Druckgefühl im kleinen Becken

Tab. 1

Frühsymptome vorzeitiger Wehen; nach ROBERTS et al. (10)

In einem Kollektiv ohne erhöhtes Risiko ist die regelmäßige Beurteilung der Zervix durch Palpation umstritten – notwendig ist sie in Risikokollektiven, besonders bei Mehrlingsschwangerschaften, vaginalen Infekten, Zustand nach Frühgeburt etc.

Sonographie

Zeigt sich bei der vaginalen Palpation ein auffälliger Zervixbefund, so ist eine Vaginalsonographie indiziert. Sie ist objektiver und besser reproduzierbar als die vaginale manuelle Beurteilung. Die Zervix sollte in einem symmetrischen nicht komprimierten Zustand gemessen werden. Vordere und hintere Muttermundlippe sollten gleich dick sein. Bei einer Untersuchung im Stehen, aber auch beim Pressen tritt ein vorhandener Trichter deutlicher hervor – das Vorhandensein eines Trichters ist mit erhöhter Frühgeburtlichkeit korreliert (11).

Vor der 38. SSW sollte die Zervix > 30 mm lang und < 30 mm breit sein; die Weite des Zervikalkanals sollte unter 8 mm liegen. Aber schon bei weniger als 39 mm Länge steigt die Frühgeburtsrate auf 25%; bei weniger als 34 mm auf 35% (12).

Praktische Hinweise

Zur Therapie vorzeitiger Wehen ist ihre Zervixwirksamkeit gefordert. Im Umgang mit den Betroffenen ist es auch bei noch erhaltener Zervix wichtig, die Beschwerden und die Angst der Patienten vor einer Frühgeburt zu erkennen und sie einer wehenhemmenden Therapie zuzuführen. Die vaginalsonographische Messung der Zervixlänge unterstützt die Leitung einer wehenhemmenden Therapie wesentlich. Bei einer erhaltenen Zervix genügt z. B. oft Bettruhe, orale Magnesiumgabe und gegebenenfalls eine kurze Bolustokolyse, während ein reifer vaginaler Befund in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter eine intensive Therapie erfordert.

Fibronektin

Der klinische Wert der Fibronektinbestimmung liegt vor allem in seinem negativen Vorhersagewert. Durch ein negatives Testergebnis werden Interventionen wie Hospitalisation und Tokolyse deutlich reduziert. Dieser Test hat sich in Deutschland nicht zuletzt auch wegen seines hohen Preises nicht verbreitet.

Pathogenetische Überlegungen

Vaginalinfektionen

Da ein Teil der Frühgeburten eine Infektiogenese hat, ist der Fluoridiagnostik erhöhte Aufmerksamkeit zu widmen. Die Schwangere sollte über mögliche Veränderungen des Fluors informiert werden. Eine regelmäßige Kontrolle des pH-Wertes im unteren Scheidendrittel ist anzustreben. Bei einem Anstieg des Wertes auf $> 4,2$ sollte ein Nativpräparat angefertigt werden, bei vorzeitigen Wehen immer auch eine mikrobiologische Differenzierung erfolgen.

Praktische Hinweise

Auch wenn die Studienlage bezüglich einer Reduzierung der Rate an Frühgeburten durch Behandlung eines vaginalen Infektes nicht eindeutig ist, so gibt es doch zunehmend Hinweise, dass die frühzeitige Erkennung und Therapie eines vaginalen Infektes mit einer Verringerung der Frühgeburtsrate vergesellschaftet ist (13).

Bei unspezifischen Infektionen kann ein therapeutischer Versuch mit desinfizierenden Suppositorien, besser aber mit Clindamycin-Vaginalcreme unternommen werden. Eine Gardnerella-vaginose wird im 2. und 3. Trimenon mit Metronidazol, eine Chlamydieninfektion mit Erythromycin behandelt. Danach versuchen wir, die vaginalen Flora mit lokal wirkenden Milchsäure- oder Laktobazilluspräparaten aufzubauen. Finden wir keine Ursache für vorzeitige Kontraktionen, verordnen wir z. B. auch ein Cephalosporin für mehrere Tage.

Infekte verschiedener Organsysteme

Durch regelmäßige Kontrolle des Harnbefundes können Harnwegsinfekte, die ebenfalls mit einer erhöhten Frühgeburtsrate verbunden sind, erkannt und behandelt werden. Eine Vielzahl weiterer Infekte verschiedener Organsysteme ist mit einer Frühgeburtsrate verbunden, so z. B. Viruspneumonie, Hepatitis B, Toxoplasmose, Listeriose, Septikämie, Appendizitis und Cholezystitis. Deshalb sollte immer auch an diese Genese der Frühgeburtsrate gedacht werden.

Fehlbildungen des Fetus

Fehlbildungen, die eine Volumenüberdehnung des Uterus verursachen, führen zu vorzeitigen Wehen. Auch Fehlbildungen im Bereich der Hypophysen- und Nebennierenachse können die Wehenentstehung sowohl stimulieren als auch hemmen – eine ausführliche sonographische Fehlbildungsdiagnostik ist somit unerlässlich.

Uteroplazentare Pathologie

Neben der ascendierenden Infektion ist die uteroplazentare Pathologie mit eingeschränkter Versorgung des Feten die zweithäufigste Ursache (1). Manchmal führt eine hypoxisch-ischämische Störung des Trophoblasten zur Freisetzung von CRH sowie im Rahmen der Reperfusion des intervillösen Raumes zur Bildung von wehenauslösenden Sauerstoffradikalen. Bei der Ursachenabklärung vorzeitiger Wehen müssen neben der Biometrie des Feten die Dopplerflussmuster der A. umbilicalis

und der fetalen Gefäße, vor allem die der A. cerebri media, überprüft werden.

Chronischer Stress

Da chronischer Stress über eine CRH-Ausschüttung vorzeitige Wehen auslösen kann, ist eine sorgfältige psychosoziale Abklärung notwendig. Auch was das Alter, den Bildungsstand und die psychosoziale Gesamtsituation betrifft, gibt es Zusammenhänge zur Frühgeburtlichkeit (14). So bleibt die zwischenzeitliche Herausnahme der Schwangeren aus ihrem Umfeld fester Bestandteil der Therapie.

Tokolyse

Im Hinblick auf die vielfältige Genese der Frühgeburtlichkeit ist die Wehenhemmung meistens nur eine Symptombekämpfung ohne Einfluss auf die eigentliche Ursache.

Insgesamt kann aber – fußend auf zahlreichen prospektiv randomisierten, plazebo-kontrollierten Studien – gesagt werden, dass es möglich ist, die Schwangerschaft zu verlängern, wenn auch nur um wenige Tage bis 1 Woche (15). Diese Zeit hilft besonders den kleinen Frühgeburten durch die Induktion der Lungenreife und die intrauterine Verlegung in ein Zentrum.

Der Zeitraum, in dem eine Tokolyse durchgeführt werden sollte, ist nicht sicher zu definieren. Einerseits möchte man die werdende Mutter nicht unnötig den oft mit der Tokolyse verbundenen Nebenwirkungen aussetzen, andererseits will man nicht die Gefahr eingehen, den günstigsten Zeitpunkt für den Einsatz zu verpassen – das würde bedeuten, dass die komplexe Kaskade der zur Frühgeburt führenden Prozesse nicht mehr unterbrochen werden kann. Das Dilemma zwischen der Vermeidung einer unnötigen Tokolyse durch Beschränkung auf indizierte Fälle und dem verpassten rechtzeitigen Beginn mit Aussicht auf therapeutischen Erfolg bleibt ungelöst.

Die Furcht der Geburtshelfer vor »unnötigen« Tokolyse resultiert aus einer Zeit, als man noch wenig über die Zusammenhänge wusste und z. B.

die Tokolytika Fenoterol oder Ritodrin kontinuierlich in sehr hohen Dosen applizierte, womit nicht selten ein mütterliches Lungenödem induziert wurde. Heute ist diese Komplikation hierzulande durch eine differenzierte Therapie extrem selten.

In den USA steht nicht zuletzt aus zulassungstechnischen Gründen im Wesentlichen nur Ritodrin zur Verfügung, ein Betamimetikum, das durch seine lange Halbwertszeit von 156 Minuten viel schlechter steuerbar ist als das bei uns gebräuchliche Fenoterol mit einer Halbwertszeit von 22 Minuten. Ein Betamimetikum mit einer derart langen Halbwertszeit eignet sich auch nicht zu einer pulsatilem Applikation.

Medikamentöse Therapieoptionen

Betamimetika

Das Myometrium sowie die gesamte glatte Muskulatur, auch die von Gefäßen und Bronchien, wird durch die Stimulation der β_2 -Rezeptoren relaxiert. Das in Deutschland am häufigsten angewendete Betamimetikum ist Fenoterol (*Partusisten*). Wegen der Gefahr einer Flüssigkeitsüberladung sollte Fenoterol über Spritzenpumpen appliziert werden.

Ausgehend von der Vorstellung, dass die pulsatile Applikation eines Betamimetikums mit kurzer Halbwertszeit der physiologischen Ausschüttung von Adrenalin entspricht, wurde die Bolustokolyse mit einer speziellen Spritzenpumpe entwickelt (Abb. 2). In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass bei erheblicher Dosisreduzierung die gleichen therapeutischen Resultate erzielt wurden wie bei einer kontinuierlichen Tokolyse (16) (Tab. 2).

Die kontinuierliche Gabe von Betamimetika bewirkt eine Tachyphylaxie, die durch die pulsatile Bolusapplikation zumindest teilweise vermieden werden kann. Die Nebenwirkungen sind in Tab. 3 dargestellt. Wegen geringerer mütterlicher und kindlicher Nebenwirkungen ist der Bolustokolyse der Vorrang zu geben.

Um kardiale Nebenwirkungen zu verringern, wird bei jeder Therapie mit Betamimetika eine orale Magnesiumsubstitution von 20 mmol/d empfohlen. Als mütterli-

che Kontraindikationen einer Betamimetikotokolyse gelten Herzrhythmusstörungen, vorausgegangene Herzoperationen, Hyperthyreoidismus und schlecht einstellbarer Diabetes mellitus.

Da Betamimetika die Plazenta passieren, ist auch mit fetalen Nebenwirkungen zu rechnen – hierzu ist allerdings Folgendes anzumerken: Besonders eine nicht-pulsatile Langzeittokolyse mit ihren erheblichen Nebenwirkungen ist angesichts der in den letzten Jahren stark verringerten Morbidität und Mortalität der Frühgeborenen nicht mehr zu vertreten. Die mütterliche Gesundheit darf nicht für einen möglicherweise geringen kindlichen Nutzen gefährdet werden.

Der Einsatz von Betamimetika sollte so kurz und so niedrig dosiert wie möglich erfolgen. Eine Stabilisierung des Umfeldes, Induktion der Lungenreife und gegebenenfalls Verlegung in ein Zentrum sind erklärte Ziele der kurzfristigen Tokolyse.

Die Bolustokolyse ist ein alternatives Verfahren zur Tokolyse. Sie ist durch die pulsatile Gabe von Magnesiumsulfat gekennzeichnet. Die Bolustokolyse ist ein alternatives Verfahren zur Tokolyse. Sie ist durch die pulsatile Gabe von Magnesiumsulfat gekennzeichnet.

Abb. 2
Die Spritzenpumpe *Perfusor Bolus-tokolyse* (Braun, Melsungen)



Die Bolustokolyse, ein den physiologischen Steuerungsprinzipien nachempfundenes Behandlungsverfahren, hat sich als schonendes Tokolyseprinzip bewährt.

Magnesium

In pharmakologisch hohen Dosen wirkt Magnesium wehenhemmend. Im Gegensatz zur oralen Verabreichung soll nicht der Magnesiummangel beseitigt werden, sondern Kalzium im Myometrium kompetitiv gehemmt werden. Bei Plasmaspiegeln von 2–3 mMol/l sind die von der Behandlung der Präeklampsie bekannten Dosierungen von 2–4 g Magnesiumsulfat pro Stunde notwendig.

Ein neuere prospektiv randomisierte Untersuchung über den tokolytischen Effekt von hoch dosiertem i.v. verabreichten Magnesium bei drohender Frühgeburt vor der 35. SSW hat eine erhöhte neonatale Mortalität in der Magnesiumgruppe ergeben (17).

Da mit der pulsatile Bolustokolyse ein nebenwirkungsarmes Verfahren zur Wehenhemmung zur Verfügung steht, ist die hoch dosierte i.v. Magnesiumtherapie nur bei Kontraindikationen gegenüber Betamimetika indiziert. Empfohlen wird, auf die folgenden Tokolytika auszuweichen.

Prostaglandinsynthesehemmer

Bei der Entstehung von Kontraktionen bzw. Wehen kommt den Prostaglandinen eine zentrale Bedeutung zu. Die Synthese der Prostaglandine erfolgt in den aus Chorion und Amnion bestehenden Eihäuten. Stoffe wie Glukokortikoide, CRH und Zytokine haben eine stimulierende Wirkung auf die Prostaglandinsynthese.

Prostaglandinsynthesehemmer gehören zu der Gruppe der nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Medikamente. Für die Wehenhemmung kommt vor allem Indometacin zum Einsatz (die wehenhemmende Wirkung ist vergleichbar mit der von Betamimetika).

