

# Applikation antenataler Kortikosteroide: optimales Timing

## Administration of Antenatal Corticosteroids: Optimal Timing



Autorinnen/Autoren

Richard Berger<sup>1</sup>, Patrick Stelzl<sup>2</sup>, Holger Maul<sup>3</sup>

### Institute

- 1 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Marienhaus Klinikum St. Elisabeth, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Mainz und Maastricht, Neuwied, Germany
- 2 Universitätsklinik für Gynäkologie, Geburtshilfe und gynäkologische Endokrinologie, Kepler Universitätsklinikum, Johannes Kepler Universität Linz, Linz, Austria
- 3 Frauenkliniken, Asklepios Kliniken Barmbek, Wandsbek und Nord-Heidberg, Hamburg, Germany

### Schlüsselwörter

antenatale Kortikosteroide, Frühgeburt, Timing, Zeitintervall

### Key words

antenatal corticosteroids, premature birth, timing, time interval

eingereicht 31.7.2023

akzeptiert nach Revision 31.10.2023

### Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2024; 84: 48–58

DOI 10.1055/a-2202-5363

ISSN 0016-5751

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Richard Berger  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Marienhaus Klinikum St. Elisabeth, Akademisches  
Lehrkrankenhaus der Universitäten Mainz und Maastricht  
Friedrich-Ebert-Straße 59  
56564 Neuwied, Germany  
richard.berger@marienhaus.de  
richardberger@t-online.de

English version at:  
<https://doi.org/10.1055/a-2202-5363>.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Effektivität antenataler Kortikosteroide (ACS), das Respiratory Distress Syndrome (RDS) signifikant zu senken, hängt entscheidend vom Timing ab. Dies gelingt bei einer Entbindung >24 Stunden bis 7 Tage nach Applikation, nach dieser Zeit scheinen eher die Nebenwirkungen zu überwiegen. Darüber hinaus werden bei Kindern, die nach ACS-Applikation reif geboren werden, vermehrt mentale Beeinträchtigungen und Verhaltensstörungen beobachtet. Das optimale Timing der ACS-Gabe hängt entscheidend von der jeweiligen Indikation ab und gelingt bisher in lediglich 25–40% der Fälle. Die ACS-Applikation ist immer indiziert bei PPRM, bei schwerer, früher Präeklampsie, bei fetaler IUGR mit Null- oder Reverse-Flow in der A. umbilicalis, bei einer blutenden Placenta praevia und bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und einer Zervixlänge < 15 mm. Das Risiko von Frauen mit einer asymptomatischen Zervixinsuffizienz, innerhalb von 7 Tagen zu gebären, ist sehr gering. Hier sollte auf die ACS-Gabe auch bei einer Zervixlänge von unter 15 mm verzichtet werden, wenn der Muttermund geschlossen ist und keine weiteren Risikofaktoren für eine Frühgeburt vorliegen. Die Entwicklung weiterer diagnostischer Methoden mit verbesserter Prädiktion für eine Frühgeburt ist dringend notwendig, um das Timing der ACS-Gabe in diesem Patientenkollektiv zu optimieren. Zurückhaltung bei der ACS-Gabe ist ebenso angezeigt bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und einer Zervixlänge ≥ 15 mm. Hier gilt es, in weiteren Studien mittels Amniozentese das Patientenkollektiv zu identifizieren, bei dem eine intraamniotische, mikrobielle Infektion/Inflammation (MIAC/IAI) vorliegt, und Schwellenwerte für die Indikation zur Entbindung zu definieren. Die ACS-Gabe ist keine Notfallmaßnahme, in der Regel auch nicht vor Verlegung in ein Perinatalzentrum. Deshalb sollte, wenn immer möglich, die Indikation zur ACS-Applikation von einem/einer in der Perinatalogie sehr erfahrenen Kollegen/Kollegin gestellt werden.

### ABSTRACT

The effectiveness of antenatal corticosteroids (ACS) in significantly reducing respiratory distress syndrome (RDS) depends crucially on the timing. It is successful if delivery takes place between 24 hours and seven days following administration; after this period, the side effects seem to predominate. In addition, an increased rate of mental impairment and behavioral disorders are observed in children born full-term after ACS ad-

ministration. The optimal timing of ACS administration depends crucially on the given indication; to date, it has been achieved in only 25–40% of cases. ACS administration is always indicated in PPRM, in severe early pre-eclampsia, in fetal IUGR with zero or reverse flow in the umbilical artery, in placenta previa with bleeding, and in patients experiencing premature labor with a cervical length < 15 mm. The risk of women with asymptomatic cervical insufficiency giving birth within seven days is very low. In this case, ACS should not be administered even if the patient's cervical length is less than 15 mm, provided that the cervix is closed and there are no other risk factors for a premature birth. The development of further diagnostic methods with improved power to predict

premature birth is urgently needed in order to optimize the timing of ACS administration in this patient population. Caution when administering ACS is also indicated in women experiencing premature labor who have a cervical length  $\geq 15$  mm. Further studies using amniocentesis are needed in order to identify the patient population with microbial invasion of the amniotic cavity/intra-amniotic infection (MIAC/IAI), and to define threshold values at which delivery is indicated. ACS administration is not performed as an emergency measure, usually not even before transfer to a perinatal center. Therefore, whenever possible, the indication for ACS administration should be determined by a clinician who is highly experienced in perinatology.

## Einleitung

Die Applikation antenataler Kortikosteroide (ACS) bei einer Frühgeburt vor 34 SSW führt zu einer signifikanten Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität [1, 2]. Deren Effektivität hängt entscheidend von einem optimalen Timing ab [3]. Wie eine Metaanalyse aus dem Jahr 2006 zeigt, ist < 24 Stunden nach der ersten Gabe von Betamethason keine Wirkung auf das Respiratory Distress Syndrome (RDS) zu beobachten (RR 0,87, 95%-KI 0,66–1,15), erst bei < 48 Stunden tritt dieser Effekt zutage (RR 0,63, 95%-KI 0,43–0,92). Mit einem signifikanten Effekt ist also > 24 Stunden nach der ersten Applikation von ACS zu rechnen. Wird ein Zeitintervall von 7 Tagen nach Kortikosteroidapplikation überschritten, kann keine Reduktion des RDS mehr nachgewiesen werden (RR 0,82, 95%-KI 0,53–1,28) [4]. Allerdings beschreibt eine prospektive Kohortenstudie des German Neonatal Network auch 7 Tage nach Gabe von ACS noch positive Effekte auf die Rate intraventrikulärer Hirnblutungen (OR 0,43, 95%-KI 0,25–0,72) sowie auf die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung (OR 0,43, 95%-KI 0,27–0,71) [5]. Es gibt aber auch Hinweise, dass extrem frühgeborene Kinder < 28 SSW, die > 10 Tage nach der ersten Kortikosteroidgabe zur Welt kommen, eine um mehr als das Zweifache höhere Hirnblutungsrate aufweisen (17% vs. 7%; aOR 4,16, 95%-KI 1,59–10,87) [6], wobei der retrospektive Ansatz dieser Untersuchung naturgemäß keinen kausalen Schluss zulässt. Darüber hinaus treten möglicherweise bei Kindern, die nach antenataler Applikation von Kortikosteroiden reif geboren werden, vermehrt mentale Beeinträchtigungen und Verhaltensstörungen auf im Vergleich zu reif geborenen Kindern, die während der Schwangerschaft keine Kortikosteroide erhalten haben (HR 1,47, 95%-KI 1,36–1,69). Dieser Effekt bestand auch nach Berücksichtigung sozioökonomischer Einflüsse (HR 1,38, 95%-KI 1,21–1,58) [7]. Ähnliches gilt für die psychische und neurosensorische Entwicklung dieser Kinder [8]. Eine weitere prospektive Kohortenstudie bestätigt diese Ergebnisse für Dexamethason [9].

Wie zahlreiche Untersuchungen aber zeigen, entbinden nach Applikation von ACS lediglich 25–40% der Patientinnen im optimalen Zeitfenster [10, 11, 12]. Das optimale Timing hängt dabei entscheidend von der Indikation zur ACS-Gabe ab [10]. So gelingt es offenbar bei schwerer Präeklampsie oder frühem vorzeitigen

Blasensprung (PPROM) sehr gut, weniger erfolgreich scheinen die Bemühungen bei Patientinnen mit asymptomatischer Zervixinsuffizienz zu sein (► **Abb. 1**) [10]. In dieser Übersichtsarbeit sollen die Gründe hierfür dargelegt und Wege zur weiteren Optimierung aufgezeigt werden.

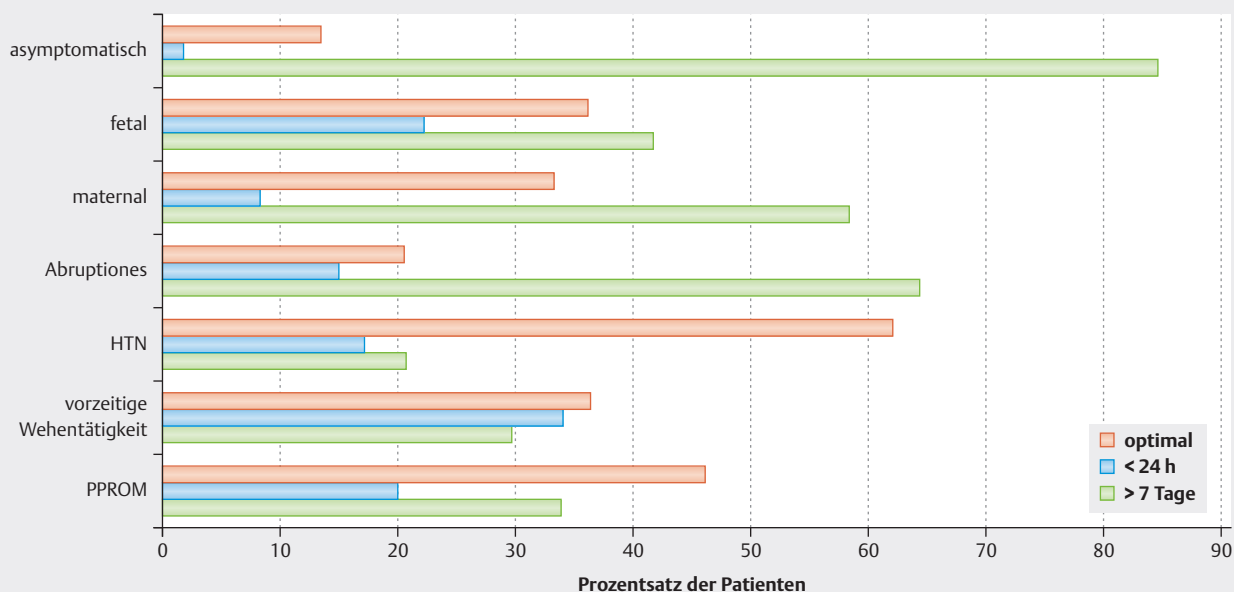
## Literatursuche

Es erfolgte eine selektive Literatursuche bis Mai 2023 in PubMed nach den Stichworten „corticosteroid“, „timing“, „preterm birth“, „preterm delivery“, „pregnancy prolongation“, „delivery delay“. Für das Thema relevante prospektiv randomisierte Studien, Reviews und Metaanalysen wurden ausgewählt. Querverweise zu weiteren wichtigen Arbeiten wurden berücksichtigt.

## PPROM

Über die Hälfte aller Patientinnen mit PPRM werden innerhalb einer Woche entbunden. Die mediane Schwangerschaftsdauer in einer Kohorte von 239 Patientinnen, die negativ für B-Streptokokken waren, lag bei 6,1 Tagen. Dabei betrug die kumulative Entbindungsrate nach 48 Stunden 27%, nach 7 Tagen 56%, nach 14 Tagen 76% und nach 21 Tagen 86% [13]. Die Latenzzeit bis zur Geburt ist invers mit dem Schwangerschaftsalter bei PPRM korreliert [14] und steigt mit der verbliebenen Fruchtwassermenge [15]. Ein spontaner Verschluss des Blasensprungs ist sehr selten, es sei denn, er ist infolge einer Amniozentese entstanden [16].

Angesichts der hohen Wahrscheinlichkeit, innerhalb von einer Woche nach PPRM zu entbinden, ist die Applikation von ACS indiziert. Allerdings stellt sich die Frage, wie das klinische Management bei den ca. 50% der Frauen aussehen soll, die 7 Tage nach PPRM noch nicht entbunden haben. Die Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ empfiehlt hierzu folgendes: Frauen, bei denen vor 29 + 0 SSW wegen drohender Frühgeburt vor mehr als 7 Tagen Steroide appliziert wurden, können nach Reevaluation bei zunehmendem Risiko für eine unmittelbar eintretende Frühgeburt einmalig eine weitere Steroidgabe erhalten [17].



► **Abb. 1** Intervall zwischen Applikation antenataler Kortikosteroide (ACS) und Geburt in Abhängigkeit von der Indikation (Daten aus [10]), Patientinnen in % mit einem Intervall zwischen Applikation von ACS und Geburt von < 24 Stunden (blau), 24 Stunden bis 7 Tage (rot) und mehr als 7 Tagen (grün). Asymptotisch = positiver Fibronectin-Test, verkürzte Zervixlänge, asymptotische Muttermundseröffnung; fetal = intrauterine Wachstumsrestriktion, Oligohydramnion; HTN = schwangerschaftsinduzierte Hypertonie; Maternal = maternale Erkrankungen außer schwangerschaftsinduzierter Hypertonie; PPROM = früher vorzeitiger Blasensprung.

## ACS-Booster

Aufgrund der 50%igen Wahrscheinlichkeit für Frauen, die eine Woche nach PPROM noch schwanger sind, in der darauffolgenden Woche zu entbinden, erscheint die erneute Gabe von ACS durchaus sinnvoll. Allerdings zeigt eine aktuelle prospektiv randomisierte Studie, dass diese Überlegung umstritten ist [18]. So wurden in dieser Untersuchung 192 Patientinnen mit PPROM zwischen 24+0 und 31+6 SSW, die bereits eine Gabe von ACS erhalten hatten und nach 7 Tagen immer noch schwanger waren, auf eine zweite Gabe von ACS (Booster) oder Placebo randomisiert. Das primäre Studienziel war die kombinierte neonatale Morbidität oder neonataler Tod. Sowohl für das primäre Outcome als auch die sekundären Studienziele konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Ebenso war diese Beobachtung unabhängig vom Zeitintervall zwischen ACS-Booster und Entbindung wie auch vom Gestationsalter bei Geburt (► **Tab. 1**) [18]. Zwei weitere Studien, die auf einer Sekundäranalyse einer prospektiv randomisierten Studie zur Neuroprotektion mit Magnesium beruhen, konnten ebenfalls keinen Effekt eines ACS-Boosters auf die RDS-Rate nachweisen [19, 20].

Bekanntermaßen kann eine Infektion die Wirksamkeit von Glukokortikoiden beeinträchtigen. So zeigten Webster et al., dass TNF- $\alpha$ , ein Entzündungsmediator, die Bildung des Glukokortikoid- $\beta$ -Rezeptors stimuliert und damit eine Glukokortikoidresistenz herbeiführt [21]. Darüber hinaus modulieren Endotoxine die Glukokortikoidrezeptor-Expression und den zugehörigen Signalmechanismus [22]. So haben möglicherweise aszendierende Entzün-

dungsvorgänge die Wirksamkeit der zweiten Applikation von ACS in der oben genannten Studie limitiert.

Allerdings ist auch die Datenlage zur Applikation eines ACS-Boosters bei intakter Fruchtblase heterogen. Während Garite et al. eine Reduktion des RDS nach einer zweiten Applikation beobachten konnten [23], ist dieser Effekt in anderen Studien nicht nachzuweisen [24, 25]. Jedoch war das RDS in diesen Studien unterschiedlich definiert. Berücksichtigt man diesen Umstand, vermindert sehr wahrscheinlich die Gabe eines ACS-Boosters nur das Auftreten eines leichten RDS, wohingegen sie keinen Einfluss auf die Inzidenz des schweren RDS oder andere Parameter der neonatalen Morbidität hat [24]. Grundsätzlich ist Vorsicht beim Einsatz eines ACS-Boosters geboten, da er zu einer signifikanten Zunahme an Small for Gestational Age-(SGA-)Kindern führen kann (4,9% vs. 10,6%; aOR 1,63; 95%-KI 1,07–2,47) [24]. Dieser Tatsache wird in der Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ Rechnung getragen. Hier wird ein Booster nur vor 29 SSW empfohlen und auch nur dann, wenn das Risiko für eine Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen sehr hoch ist [17].

## Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Der sFlt/PlGF-Quotient kann hilfreich sein, um Patientinnen zu identifizieren, die im Laufe ihrer Schwangerschaft eine Präeklampsie entwickeln [26]. So zeigte die Pregnancy Outcome Prediction Study in einem nicht selektionierten Patientenkollektiv, dass der positive prädiktive Wert (PPV) eines sFlt/PlGF-Quotienten > 38 gemessen bei 28 SSW 32% der Patientinnen identifiziert, die aufgrund einer Präeklampsie eine Frühgeburt erleiden [27]. Ein Wert

► **Tab. 1** ACS-Booster bei frühem vorzeitigem Blasensprung. 192 Patientinnen mit frühem, vorzeitigem Blasensprung zwischen 24 + 0 und 31 + 6 SSW, die bereits eine Gabe von antenatalen Kortikosteroiden (ACS) erhalten hatten und nach 7 Tagen immer noch schwanger waren, wurden auf eine zweite Gabe von ACS (Booster) oder Placebo randomisiert. Das primäre Studienziel war die kombinierte neonatale Morbidität oder neonataler Tod (Daten aus [18]).

	ACS-Booster n = 94 (%)	Placebo n = 98 (%)	p-Wert
primäres Studienziel: neonatale Morbidität und/oder Mortalität	60/94 (64)	63/98 (64)	0,54
<b>Einzelkomponenten des primären Studienziels</b>			
Respiratory Distress Syndrome	57/94 (61)	63/98 (64)	0,44
bronchopulmonale Dysplasie	13/94 (14)	11/98 (11)	0,67
intraventrikuläre Hirnblutung, Grad 3 und 4	4/94 (4)	3/98 (3)	0,69
periventrikuläre Leukomalazie	0/94 (0)	1/98 (1)	0,31
durch Kultur nachgewiesene Sepsis	5/94 (5)	3/98 (3)	0,44
nekrotisierende Enterokolitis	4/94 (4)	3/98 (3)	0,70
neonataler Tod	2/94 (2)	4/98 (4)	0,38
<b>primäres Studienziel in Abhängigkeit vom Zeitintervall Booster-ACS-Entbindung</b>			
< 48 h	7/9 (78)	5/12 (50)	0,47
24 h–< 7 d	25/35 (71)	15/23 (65)	0,88
48 h–< 7 d	22/32 (67)	13/18 (72)	0,58
7–< 14 d	8/14 (57)	20/31 (65)	0,83
≥ 14 d	20/35 (57)	26/35 (74)	0,19
<b>primäres Studienziel in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Entbindung</b>			
Entbindung < 29 SSW	33/36 (92)	23/28 (82)	0,26
Entbindung ≥ 29 SSW	27/58 (47)	42/70 (60)	0,16

von > 38 zwischen 30 und 37 SSW detektiert 79% aller Patientinnen, die aufgrund einer Präeklampsie innerhalb einer Woche entbunden werden müssen, bei einer Falsch-positiv-Rate von 4,5% [28].

Der INSPIRE Trial zeigte für einen sFlt/PIGF-Quotienten > 85 einen PPV von 71,7%, innerhalb der nächsten 4 Wochen eine Präeklampsie zu entwickeln [29]. Ähnlich wurde in der Rule Out Pre-Eclampsia-Studie für einen sFlt/PIGF-Quotienten > 85 für Patientinnen vor 34 SSW ein PPV von 74% beschrieben, innerhalb von 2 Wochen an einer schweren Präeklampsie zu erkranken [30]. Frauen, bei denen ein extrem hoher sFlt/PIGF-Quotient > 655 gemessen wird, haben ein signifikant kürzeres Zeitintervall bis zur Entbindung [31]. Auch scheint dem zeitlichen Verlauf des sFlt/PIGF-Quotienten Bedeutung zuzukommen. So haben Patientinnen, die eine Präeklampsie entwickeln, einen stärkeren Anstieg des sFlt/PIGF-Quotienten innerhalb von 2 Wochen als diejenigen, die nicht an einer Präeklampsie erkranken (31,22 vs. 1,45) [32].

Obwohl der sFlt/PIGF-Quotient bei der Identifizierung von Patientinnen mit erhöhtem Risiko für eine Präeklampsie hilfreich sein kann, ist sein prädiktiver Wert nicht ausreichend, um damit die Gabe von ACS optimal zu platzieren. Eine hinlänglich sichere Aussage über eine innerhalb eines Zeitfensters von 7 Tagen drohende Entbindung unterhalb von 34 SSW ist derzeit nicht belegt. Die Entscheidung über die Applikation von ACS muss sich daher an der klinischen Symptomatik der Patientin orientieren, wobei auch hier

die Vorhersage und damit das richtige Timing schwierig ist. In einer prospektiv randomisierten Studie bei Patientinnen mit früher, schwerer Präeklampsie zwischen 26 + 0 und 31 + 6 SSW wurde der Effekt von Esomeprazol auf eine mögliche Schwangerschaftsprolongation untersucht. Die systolischen Blutdruckwerte lagen bei den Frauen der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Randomisierung im Mittel bei  $168 \pm 16,4$  mmHg, die diastolischen Werte bei  $103 \pm 11,4$  mmHg. Die mittlere 24-Stunden-Proteinurie betrug  $1,06$  (0,57–16,86) g/24 h (Median und interquartile Spanne). In der Kontrollgruppe konnte im Median eine Schwangerschaftsprolongation von 8,3 Tagen (interquartile Spanne, 3,8–19,6 Tage) erreicht werden [33]. Mit anderen Worten, in knapp 50% der Fälle hätte man mit der ACS-Gabe nach Diagnosestellung das Zeitfenster von 7 Tagen getroffen.

Sehr ähnliche Werte wurden auch von anderen Studiengruppen beschrieben [34, 35, 36, 37]. Haddad et al. untersuchten in einer prospektiven Beobachtungsstudie ein Kollektiv von 239 Frauen mit schwerer Präeklampsie zwischen 24 und 33 SSW. Im Rahmen eines expektativen Vorgehens berichteten sie von einer medianen Verlängerung der Schwangerschaftsdauer vor 29 SSW um 6 Tage (Spanne: 2–35 Tage), zwischen 29 und 32 SSW um 4 Tage (Spanne: 2–32 Tage) und > 32 SSW um 4 Tage (Spanne: 2–12 Tage) [34]. Chammas et al. beschrieben ebenfalls eine Schwangerschaftsprolongation von 6 Tagen bei Patientinnen mit schwerer

Präeklampsie vor 34 SSW. Lag zudem eine fetale Wachstumsrestriktion vor, betrug diese lediglich 3 Tage [35].

Diese Zahlen zeigen, dass bei einer frühen, schweren Präeklampsie das optimale Timing der ACS-Gabe in vielen Fällen sehr gut gelingen kann. So fanden Levin et al. in der bereits erwähnten Studie ein optimales Timing (Applikations-Entbindungs-Intervall: 24 Stunden–7 Tage) bei hypertensiver Schwangerschaftserkrankung in immerhin 62% der Patientinnen [10].

Mittlerweile stehen mit fullPIERS und PREP auch klinische Prädiktionsmodelle bei Präeklampsie zur Verfügung, um maternale und fetale Komplikationen innerhalb von 7 Tagen vorherzusagen. Beispielhaft sei hier die prospektive Kohortenstudie von Dadelzen et al. erwähnt, bei der 106 von 2023 Frauen, die wegen einer Präeklampsie stationär aufgenommen wurden, innerhalb von 48 Stunden lebensbedrohliche Komplikationen entwickelten. Das fullPIERS-Modell, das Gestationsalter, Brustschmerzen, Dyspnoe, Sauerstoffsättigung, Thrombozytenzahl, Serum-Kreatinin und Transaminasen berücksichtigte, zeigte für das Auftreten dieser Komplikationen eine AUC von 0,88 (95%-KI 0,84–0,92) [38]. Diese Modelle lassen sich sicher auch für die Prädiktion einer optimalen Applikation von ACS weiterentwickeln.

## Fetale Wachstumsrestriktion

Zum expektativen Management bei früher fetaler Wachstumsrestriktion (IUGR) liegen 2 prospektiv randomisierte Studien vor [39, 40]. Im GRIT-Trial wurden 588 Patientinnen mit IUGR zwischen 24 und 36 SSW rekrutiert. In 77% der Fälle lag ein pathologischer enddiastolischer Fluss in der A. umbilicalis vor. Die betreuenden Ärzte waren unsicher, ob sie die Patientinnen sofort entbinden sollten. Nach Applikation eines Zyklus Betamethason wurden die Frauen randomisiert für eine sofortige Entbindung oder ein expektatives Vorgehen. Das primäre Studienziel Tod oder schwere Behinderung im Alter von 2 Jahren lag in der ersten Gruppe bei 19% und in der zweiten bei 16% (OR 1,1, 95%-KI 0,7–1,8). Allerdings betrug die Rate an Behinderungen bei Kindern  $\leq$  30 SSW 13% bei sofortiger Entbindung und lediglich 5% bei expektativem Vorgehen. Das entsprechende mediane Intervall zwischen Randomisierung und Entbindung betrug 0,9 (interquartile Spanne [0,4–1,3]) bzw. 4,9 Tage (interquartile Spanne [2,0–11,0]), für das Schwangerschaftsalter  $\leq$  30 SSW lagen die Werte bei 0,8 (0,3–1,1) versus 3,2 Tage (1,5–8,0) [39].

Im TRUFFLE-Trial wurden 542 Patientinnen zwischen 26 und 32 SSW rekrutiert, bei denen eine frühe fetale Wachstumsrestriktion (Abdomenumfang  $<$  10. Perzentile) und ein pathologischer Pulsatilitätsindex (PI) in der A. umbilicalis ( $>$  95. Perzentile) vorlagen. Die Frauen wurden in 3 Gruppen randomisiert, die durch unterschiedliche Strategien bei der Entscheidung zur Entbindung gekennzeichnet waren. In allen Gruppen erfolgte die Überwachung durch Oxford-CTG und Doppler-Sonografie der A. umbilicalis, ein Monitoring des Ductus venosus war nur in 2 Gruppen vorgesehen. In der ersten Gruppe wurde die Entscheidung zur Entbindung anhand der Kurzzeitvariabilität im Oxford CTG getroffen (Cut-off: 2,6 ms  $<$  29 SSW bzw. 3,0 ms 29–32 SSW), in der zweiten anhand früher Veränderungen im Ductus venosus (Pulsatilitätsindex  $>$  95. Perzentile) und in der dritten anhand später Veränderungen im Ductus venosus (keine oder negative A-Welle). Von den

überlebenden Kindern ohne neurologisches Defizit waren signifikant mehr der Gruppe 3 zugehörig als der Gruppe 1 (95% [95%-KI 90–98] vs. 85% [95%-KI 78–90];  $p = 0,005$ ). Das mediane Intervall von der Randomisierung bis zur Entbindung betrug für die 3 Gruppen 7 Tage (interquartile Spanne [0,5–61]), 7 Tage (interquartile Spanne [0,5–56]) und 9 Tage (interquartile Spanne [0,5–88]) [40].

Bei ca. 40% der Patientinnen in der TRUFFLE-Studie lag zum Zeitpunkt der Randomisierung ein Null- oder Reverse-Flow in der A. umbilicalis vor [40]. Das Zeitintervall bis zur fetalen Gefährdung liegt hier bei 5 bzw. 2 Tagen, während bei frühen Veränderungen des PI in der A. umbilicalis die Wahrscheinlichkeit einer Entbindung innerhalb der nächsten 7 Tage deutlich geringer ist [41]. Ein Null- oder Reverse-Flow in der A. umbilicalis ist also eine Indikation zur Applikation von ACS, während bei frühen Veränderungen des PI Zurückhaltung geübt werden sollte. Denn bei sofortiger Applikation von ACS wird hier das optimale Zeitfenster meistens verfehlt.

Unter Beachtung der pathophysiologischen Entwicklung des enddiastolischen, umbilikalen Blutflusses in der Doppler-Sonografie bei IUGR-Feten sollte ähnlich wie bei der frühen Präeklampsie auch bei dieser Indikation in der Regel ein optimales Timing der ACS-Applikation gelingen. Dabei sollte bedacht werden, dass nach ACS bei IUGR-Feten häufig eine Verbesserung des enddiastolischen Flusses in der A. umbilicalis zu beobachten ist. Dies ist allerdings oft Ausdruck eines erhöhten Herzzeitvolumens und nicht eines reduzierten plazentaren Widerstandes [42].

Es gibt derzeit keine prospektiv randomisierten Studien, die den Effekt einer ACS-Gabe auf die neonatale Morbidität bei IUGR-Feten untersucht haben. Es besteht die Sorge, dass Glukokortikoide die kardiovaskulären und endokrinologischen Alterationen, die mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion einhergehen, noch verstärken könnten. Allerdings konnten Schaap et al. 2001 in einer prospektiven Kohortenstudie zeigen, dass IUGR-Feten, die per Sectio 24 Stunden bis 7 Tage nach Applikation von ACS geboren wurden, eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Überleben ohne Behinderung im Alter von 2 Jahren hatten (OR 3,2, 95%-KI 1,1–11,2) [43]. Eine Metaanalyse aus 2017, die 5 retro- bzw. prospektive Studien einschloss, fand keine Reduktion der neonatalen Morbidität nach Applikation von ACS bei IUGR-Kindern, jedoch zeigte sich ein deutlicher Trend hin zu einer reduzierten Hirnblutungsrate. Allerdings ist unklar, ob bei dieser Analyse das optimale Zeitfenster von  $>$  24 Stunden bis 7 Tage nach ACS-Gabe berücksichtigt wurde [44].

Auch für Feten mit einer späten intrauterinen Wachstumsrestriktion zwischen 32 + 0 und 36 + 6 konnte in einer prospektiven Kohortenstudie nach ACS-Gabe keine Reduktion der neonatalen Morbidität oder der perinatalen Mortalität beobachtet werden. Allerdings waren die untersuchten Parameter der neonatalen Morbidität (z. B. pH-Wert in der A. umbilicalis  $<$  7,00, Hirnblutung Grad III–IV, periventrikuläre Leukomalazie Grad II–III, respiratorische Unterstützung für mehr als 7 Tage, mechanische Beatmung etc.) nicht geeignet, einen möglicherweise doch kleinen Vorteil einer ACS-Gabe zu detektieren [45]. Jenseits von 32 SSW ist ohnehin, wie im Kapitel „Benefit antenataler Kortikosteroide in Abhängigkeit vom Gestationsalter“ ausgeführt werden wird, der Nutzen einer ACS-Gabe kaum noch nachweisbar.

## Blutung ex utero

Bei einer Blutung ex utero ist die Zeitspanne bis zur notwendigen Entbindung schwer vorhersehbar. Im Falle von Vasa praevia, einer Abruptio placentae oder einer stark blutenden Placenta praevia ist die Notfallsectio indiziert. Ist bei einer mäßig blutenden Placenta praevia oder Plazentaranndblutung ein exspektatives Vorgehen möglich, sollte immer die ACS-Applikation in Betracht gezogen werden. Da für diese Konstellationen in der Literatur keine Angaben zum Intervall bis zur Entbindung zu finden sind, unterliegt die Indikation zur ACS-Gabe der jeweils subjektiven Einschätzung. Bei einer sehr geringen Blutung verzichten wir auf eine ACS-Gabe, ab Periodenstärke befürworten wir sie.

## Asymptomatische Zervixinsuffizienz

Wie Levin et al. in ihrer retrospektiven Untersuchung zeigen konnten, gelingt das optimale Timing in der Gruppe von Patientinnen mit asymptomatischer Zervixinsuffizienz nur unzureichend. Lediglich 12% der Frauen wurden in dem Zeitfenster zwischen 24 Stunden und 7 Tagen nach Applikation der ACS entbunden [10]. Dieses Phänomen ist der unzureichenden Prädiktion der diagnostischen Methoden geschuldet, die uns hier zur Verfügung stehen.

So zeigten Esplin et al. für die zwischen 22 und 30 SSW vaginalsonografisch gemessene Zervixlänge bei asymptomatischen Patientinnen lediglich eine AUC (95%-KI) von 0,67 (0,64–0,70) für eine Frühgeburt vor 37 SSW [46]. In einer weiteren prospektiven Kohortenstudie wurde die Wertigkeit der zwischen 31 und 34 SSW vaginalsonografisch gemessenen Zervixlänge für das Eintreten einer Frühgeburt zwischen 32 und 36 SSW geprüft. Für asymptomatische Patientinnen betrug die AUC (95%-KI) nur 0,700 (0,627–0,773) [47].

Neben der sonografischen Messung der Zervixlänge stehen uns verschiedene Tests zur Verfügung, die anhand der Messung von Proteinen im Zervixsekret (PAMG-1, Fibronectin, IGFBP-1) eine Prädiktion der Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen erlauben. Wie allerdings Esplin et al. ebenso zeigen konnten, lagen bei einer Zervixlänge von > 15 mm die Sensitivität und der positive prädiktive Wert für ein zwischen 22 und 30 SSW gemessenes  $f\text{FN} \geq 50$  ng/ml für eine Frühgeburt < 32 SSW bei lediglich 32,1 bzw. 3,1%. Auch die Verwendung höherer oder niedrigerer Schwellenwerte verbesserte die Testqualität nicht. Der Fibronectin-Test erhöhte die Vorhersagekraft der vaginalsonografisch gemessenen Zervixlänge für eine Frühgeburt < 37 SSW nicht (AUC-Zervixlänge: 0,67; AUC-Fibronectin: 0,59; AUC-Zervixlänge + Fibronectin: 0,67) [46].

Generell ist das Risiko von Frauen mit einer asymptomatischen Zervixinsuffizienz, innerhalb von 7 Tagen zu gebären, sehr gering. So wurde in einer retrospektiven Untersuchung, die 126 asymptomatische Patientinnen mit einer Zervixlänge  $\leq 25$  mm zwischen 23 und 28 SSW einschloss, keine Patientin innerhalb von 7 Tagen und lediglich eine innerhalb von 14 Tagen entbunden. Ihre Zervixlänge betrug weniger als 10 mm [48]. Diese Daten werden durch eine weitere retrospektive Studie gestützt, in die 367 weitestgehend asymptomatische Frauen – Druck oder Ziehen im Unterbauch, vaginales Spotting galten nicht als Ausschlusskriterien – mit einer Zervixlänge von weniger als 25 mm zwischen 24 und 34 SSW ein-

flossen. Lediglich 2 dieser Patientinnen entbunden innerhalb von 7 Tagen [49].

Eine retrospektive Analyse untersuchte den negativ prädiktiven Wert des Fibronectin-Tests bei asymptomatischen Patientinnen, deren Zervixlänge zwischen 22 und 32 SSW weniger als 10 mm betrug. Dieser lag für eine Geburt innerhalb von 7 oder innerhalb von 14 Tagen bei 100% [50]. Eine weitere retrospektive Studie zeigt nahezu identische Ergebnisse [51].

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde in der Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ folgende Empfehlung ausgesprochen: Liegen bei *asymptomatischen* Patientinnen mit einer Zervixlänge von 5–15 mm und einem negativen Test für Fibronectin, pHIGFBP-1 oder PAMG-1 keine weiteren Risikofaktoren für eine Frühgeburt vor, sollte aufgrund der äußerst geringen Wahrscheinlichkeit für eine Entbindung innerhalb von 7 Tagen (< 1%) keine Applikation antenataler Steroide erfolgen. Dennoch sollte die Patientin weiter engmaschig hinsichtlich des Frühgeburtsrisikos überwacht werden [17].

Für die Indikationsstellung zur ACS benötigen wir bei dieser Patientengruppe diagnostische Methoden mit einem besseren positiven prädiktiven Wert. Allerdings zeichnen sich tragfähige Lösungen trotz zahlreicher innovativer Ansätze im Moment nicht ab [52, 53].

## Vorzeitige Wehentätigkeit

Vorzeitige Wehen allein weisen einen < 50%igen Vorhersagewert für eine drohende Frühgeburt auf; z. B. sistieren in 30% der Fälle die vorzeitigen Wehen spontan, 50–70% der Schwangeren, die mit Placebo behandelt werden, entbinden in Terminnähe [54], nur 12–17% innerhalb einer Woche [55]. Um das Risiko dieser Patientinnen, innerhalb von 7 Tagen zu entbinden, besser einschätzen zu können, können die sonografisch gemessene Zervixlänge und der Fibronectin-Test hilfreich sein. In einer prospektiven Kohortenstudie an 655 Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit beobachteten van Baaren et al. eine Entbindungsrate innerhalb von 7 Tagen von 12% [56]. Betrug die Zervixlänge < 15 mm, lag die Entbindungsrate unabhängig vom Fibronectin-Test bei 47%. Lag die Zervixlänge zwischen 15 und 30 mm, kamen bei negativem Fibronectin-Test 2,7% (4/149) Kinder innerhalb von 7 Tagen zur Welt, bei positivem Test waren das 14,1% (21/148). Bei einer Zervixlänge > 30 mm entbunden unabhängig vom Fibronectin-Test lediglich 0,7% der Frauen innerhalb von 7 Tagen.

Innerhalb der Gruppe von Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit gibt es neben denjenigen mit einer Zervixlänge < 15 mm ein weiteres Patientenkollektiv, das mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen erleidet. Dies sind Frauen mit einer intraamnialen, mikrobiellen Infektion/Inflammation (IAI/MIAC) [57, 58, 59]. So fanden Cobo et al. in einer Kohorte von 358 Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit bei 68 Patientinnen eine sogenannte MIAC, die sie mit Amniozentese diagnostizierten. Bei diesen Frauen war das Schwangerschaftsalter bei Entbindung signifikant niedriger (26,9 SSW [25,2–31,1] vs. 35,0 [29,7–38,3];  $p = 0,001$ ) (Median und interquartile Spanne). Ebenso war das Zeitintervall bis zur Entbindung signifikant verkürzt (1 Tag [0–3] vs. 31 [6–62];  $p = 0,001$ ) [60]. Diese Beobachtung wird durch weitere Studien gestützt [57, 58]. In bereits geplanten Untersuchun-

gen soll nun geprüft werden, inwieweit durch die Applikation von Antibiotika bei nachgewiesener intraamniarer Infektion das neonatale Outcome verbessert werden kann [61].

Es besteht dringender Forschungsbedarf, die Selektion der Patientinnen mit intraamniarer Infektion zu optimieren. Gerade in dieser kleinen Gruppe, die ca. 10% aller Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit betrifft [62], ist die Indikation zur Applikation von ACS gegeben. Im restlichen Kollektiv sollte strenge Zurückhaltung geübt werden, wie die lange mediane Latenzzeit von 31 Tage in der Studie von Cobo et al. zeigt [60]. Da eine intraamniare Infektion nur mit Amniozentese diagnostiziert werden kann, wird eine verbesserte Patientenselektion nur mit einer verstärkten Implementierung dieser Methodik in der Klinik gelingen. Technisch sollte die Amniozentese in dieser Situation bei den allermeisten Patientinnen einfach zu handhaben sein.

## Kombinierte Indikationen

Natürlich liegen im klinischen Alltag öfters mehrere geburtshilfliche Krankheitsbilder vor, die für sich alleine keine Indikation zur Applikation von ACS darstellen, möglicherweise aber in Kombination. Da für derartige Konstellationen in der Regel keine Angaben zum Applikations-Entbindungs-Intervall in der Literatur zu finden sind, bleibt es dem jeweilig betreuenden Team vorbehalten, die verbleibende Zeitdauer bis zur Geburt einzuschätzen.

## Timing der Indikationsstellung

Die ACS-Gabe ist keine Notfallmaßnahme, in der Regel auch nicht vor Verlegung in ein Perinatalzentrum. Deshalb sollte, wenn immer möglich, die Indikation zur ACS-Applikation von einem/einer in der Perinatalogie sehr erfahrenen Kollegen/Kollegin gestellt werden. Gerade bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit oder asymptomatischer Zervixinsuffizienz und geschlossenem Muttermund ist die Wahrscheinlichkeit für eine Entbindung in den nächsten 7 Tagen gering. Das gleiche gilt für IUGR-Feten mit einer beginnenden Reduktion des enddiastolischen Flusses in der A. umbilicalis. Durch ein entsprechendes Organisationsmanagement lässt sich hier wahrscheinlich das Timing der ACS-Gabe weiter optimieren.

## Qualitätssicherung

Leider hat der bisherige Qualitätsparameter des IQTIG QI 330 „Antenatale Kortikosteroidtherapie bei Frühgeburten mit einem präpartalen stationären Aufenthalt von mindestens zwei Kalendertagen“ zu hohen Fehlanreizen geführt. Bei einem geforderten Cut-off >95% wurde bei der Gabe von ACS das optimale Zeitfenster von 24 Stunden bis 7 Tagen weitgehend außer Acht gelassen. Dies wurde mit der Auswertung des Jahrgangs 2021 nun korrigiert. Der Qualitätsparameter wurde ausgesetzt. Es wird jetzt die Anzahl der Mütter angegeben, die eine Frühgeburt vor 34 SSW hatten und bei denen die Applikation von ACS nicht im optimalen Zeitfenster von 24–168 Stunden lag (72,9%; n = 11 873/16 278), ebenso die Anzahl der Frauen, die eine ACS-Gabe erhalten hatten und erst nach 34 SSW geboren hatten (41,2%; n = 6 715/16 278) [63].

In eine ganz ähnliche Richtung denkt auch die Society for Maternal Fetal Medicine, die 2 Qualitätsparameter definierte. Der erste ist ein Quotient, in dessen Nenner alle Mütter mit frühgeborenen Kindern zwischen 24 + 0 und 33 + 6 SSW mit Ausnahme von Totgeburten stehen und in dessen Zähler alle Mütter summiert werden, die eine komplette oder partielle ACS-Gabe oder einen ersten ACS-Booster 6–168 Stunden vor Geburt erhalten haben. Der zweite Qualitätsparameter ist ein Quotient mit allen Müttern, die eine oder mehr Dosen ACS erhalten haben, im Nenner und denjenigen, die am Termin geboren haben, im Zähler [64].

Derartige Qualitätsparameter können helfen, das Management des ACS-Timings zu objektivieren, und Anstoß geben für interne Evaluationsprozesse, die optimalerweise zu einer Verbesserung der neonatalen Morbidität und Mortalität führen.

## Benefit antenataler Kortikosteroide in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Wie zahlreiche prospektiv randomisierte Studien zeigen, tragen ACS unstrittig zur Reduktion der perinatalen Morbidität und Mortalität bei. Allerdings wurden diese Studien nahezu ausschließlich vor mehr als 20 Jahren durchgeführt und bilden in keiner Weise den derzeitigen Standard in der Perinatalogie ab. Dies zeigt sich schon allein an der Tatsache, dass lediglich ca. 100 Kinder < 28 SSW in diesen Studien untersucht wurden, die zudem wahrscheinlich keine Therapie mit Surfactant oder eine Neuroprotektion mit Magnesium erhalten hatten [1, 4]. Da randomisierte Studien zu ACS vor 34 SSW heutzutage als unethisch betrachtet werden, werden zu dieser Thematik auch in absehbarer Zeit keine weiteren Informationen vorliegen.

Alternativ wurde versucht, anhand von großen prospektiven Kohortenstudien Aufschluss über den Effekt von ACS auf die perinatale Mortalität und Morbidität in Abhängigkeit vom Gestationsalter zu erhalten. So untersuchten Carlo et al. in einer prospektiven Kohortenstudie 10 541 Kinder, die zwischen 22 und 25 SSW geboren wurden. Das primäre Studienziel Tod oder neurologische Beeinträchtigung war zwischen 23 und 25 SSW nach ACS signifikant vermindert (23 SSW: aOR, 0,58 [95%-KI, 0,42–0,80]; 24 SSW: aOR, 0,62 [95%-KI, 0,49–0,78]; 25 SSW: aOR, 0,61 [95%-KI, 0,50–0,74]), nicht aber bei 22 SSW (aOR, 0,80 [95%-KI, 0,29–2,21]). Nahezu gleich sahen die Ergebnisse für schwere Hirnblutungen Grad 3/4 aus (22 SSW: aOR, 0,94 [95%-KI, 0,20–4,49]; 23 SSW: aOR, 0,59 [95%-KI, 0,40–0,87]; 24 SSW: aOR, 0,81 [95%-KI, 0,61–1,08]; 25 SSW: aOR, 0,56 [95%-KI, 0,44–0,72]) [65]. Travers et al. konnten in einer prospektiven Kohortenstudie mit fast 118 000 Frauen zeigen, dass bei Kindern, die zwischen 23 und 34 SSW geboren wurden, die Mortalität vor Entlassung nach ACS-Gabe für nahezu jede SSW signifikant geringer war (aOR 0,47–0,32). Allerdings lag die Number Needed to Treat bei 23 SSW bei 6, während sie in 34 SSW 798 betrug. Ein signifikanter Einfluss von ACS auf die Rate an schweren Hirnblutungen konnte bis 30 SSW beobachtet werden und auf das Überleben ohne schwere Behinderung bis 27 SSW (► **Tab. 2**) [66]. Auch in der EPICE-Kohortenstudie, in der Kinder zwischen 24 und 31 SSW untersucht wurden, konnte eine 50%ige Reduktion der perinatalen Mortalität nach Gabe von ACS gezeigt werden [67].

► **Tab. 2** Benefit von ACS bei Kindern zwischen 23 und 34 SSW. Adjusted Odds Ratio (aOR) und 95%-Konfidenzintervall (KI); antenatale Kortikosteroide (ANS) (Daten aus [66]).

	23 SSW n (%)	24 SSW n (%)	25 SSW n (%)	26 SSW n (%)	27 SSW n (%)	28 SSW n (%)	29 SSW n (%)	30 SSW n (%)	31 SSW n (%)	32 SSW n (%)	33 SSW n (%)	34 SSW n (%)
<b>Tod vor Entlassung</b>												
ANS	439/ 754 (58,2)	642/ 1781 (36,0)	432/ 2161 (20,0)	302/ 2602 (11,6)	213/ 3315 (6,4)	141/ 4237 (3,3)	90/ 5019 (1,8)	75/ 6466 (1,2)	45/ 8556 (0,5)	44/ 13 203 (0,3)	22/ 16 810 (0,1)	9/ 16 928 (0,1)
ohne ANS	331/ 447 (74,0)	182/ 352 (51,7)	114/ 381 (29,9)	77/444 (17,3)	51/468 (10,9)	46/685 (6,7)	30/813 (3,7)	22/ 1172 (1,9)	21/ 1591 (1,3)	18/ 3070 (0,6)	18/ 5954 (0,3)	37/ 20 732 (0,2)
aOR (95%-KI)	0,47 (0,36– 0,62)	0,51 (0,40– 0,64)	0,52 (0,41– 0,67)	0,55 (0,42– 0,74)	0,50 (0,36– 0,71)	0,48 (0,34– 0,69)	0,44 (0,29– 0,68)	0,66 (0,41– 1,12)	0,42 (0,25– 0,74)	0,61 (0,36– 1,08)	0,43 (0,23– 0,80)	0,32 (0,14– 0,63)
<b>Überleben ohne schwere Behinderung</b>												
ANS	51/754 (6,8)	270/ 1781 (15,2)	594/ 2161 (27,5)	1127/ 2602 (43,3)	1988/ 3315 (60,0)	3068/ 4237 (72,4)	4125/ 5019 (82,2)	5676/ 6466 (87,8)	7817/ 8556 (91,4)	12 409/ 13 203 (94,0)	16 177/ 16 810 (96,2)	16 507/ 16 928 (97,5)
ohne ANS	8/447 (1,8)	38/352 (10,8)	96/381 (25,2)	175/ 444 (39,4)	265/ 468 (56,6)	494/ 685 (72,1)	653/ 813 (80,3)	1008/ 1172 (86,0)	1443/ 1591 (90,7)	2876/ 3070 (93,7)	5728/ 5954 (92,2)	20 220/ 20 732 (95,5)
aOR (95%-KI)	4,2 (2,1– 9,7)	1,64 (1,15– 2,41)	1,26 (0,98– 1,64)	1,27 (1,03– 1,58)	1,23 (1,00– 1,50)	1,09 (0,90– 1,31)	1,19 (0,98– 1,44)	1,18 (0,98– 1,42)	1,08 (0,89– 1,30)	1,08 (0,91– 1,27)	1,04 (0,88– 1,21)	0,99 (0,87– 1,13)
<b>schwere Hirnblutung</b>												
ANS	186/ 745 (24,7)	314/ 1781 (17,6)	267/ 2161 (12,4)	204/ 2602 (7,8)	146/ 3315 (4,4)	126/ 4237 (3,0)	76/ 5019 (1,5)	63/ 6466 (1,0)	50/ 8556 (0,6)	34/ 13 203 (0,3)	25/ 16 810 (0,1)	12/ 16 928 (0,1)
ohne ANS	133/ 447 (29,8)	92/352 (26,1)	71/381 (18,6)	78/444 (17,6)	47/468 (10,0)	36/685 (5,3)	25/813 (3,1)	26/ 1172 (2,2)	15/ 1591 (0,9)	12/ 3070 (0,4)	10/ 5954 (0,2)	13/ 20 732 (0,1)
aOR (95%-KI)	0,75 (0,57– 0,98)	0,61 (0,46– 0,80)	0,60 (0,45– 0,81)	0,40 (0,30– 0,54)	0,40 (0,29– 0,58)	0,56 (0,38– 0,83)	0,50 (0,32– 0,81)	0,44 (0,28– 0,71)	0,61 (0,15– 1,12)	0,65 (0,35– 1,32)	0,87 (0,43– 1,90)	1,08 (0,48– 2,40)

Allerdings muss bei diesen Kohortenstudien immer bedacht werden, dass heutzutage ca. 90% der Kinder, die vor 34 + 0 SSW geboren werden, ACS erhalten haben. Mütter, denen vor Geburt kein ACS appliziert wurde, zeichnen sich durch abweichende Patientencharakteristika aus, denen auch mit multipler Regressionsanalyse nur bedingt Rechnung getragen werden kann. Dies geht beispielsweise auch aus der EPICE-Kohortenstudie hervor. So wurden aus der Gruppe der Patientinnen, die ACS erhalten hatten, lediglich 18% am Aufnahmetag entbunden, während das für 67% der Frauen ohne ACS galt [67]. Sehr wahrscheinlich ist die ACS-Gabe ein signifikanter Indikator für eine geordnete und strukturierte Patientenbetreuung, während die fehlende Applikation auf Notfallsituationen hindeutet. Aufgrund des erhöhten Risikoprofils der Patientinnen ohne ACS dürfte bei diesem Studiendesign der Benefit von Kortikosteroiden auf die neonatale Morbidität und Mortalität überschätzt werden.

Nichtsdestotrotz liegt der Nutzen einer ACS-Gabe vor 30 SSW auf der Hand. Jenseits von 32 SSW ist die Number Needed to Treat,

um die Mortalität vor Entlassung zu reduzieren, extrem hoch. Ein Einfluss auf die Hirnblutungsrate ist kaum mehr zu erwarten, da diese sich nur noch im Promillebereich bewegt [66]. Für die Behandlung des RDS steht uns Surfactant zur Verfügung. Vor diesem Hintergrund kann man ernsthaft darüber nachdenken, ob die ACS-Gabe bei  $\geq 32$  SSW noch Sinn ergibt. Leider fehlen uns für eine genaue Einschätzung Daten aus prospektiv randomisierten Studien.

## Fazit

Die Applikation von ACS sollte möglichst 24 Stunden bis 7 Tage vor Entbindung erfolgen, da Kortikosteroide nur in diesem Zeitfenster die Rate des RDS reduzieren. Ihr Einfluss auf die neonatale Morbidität und Mortalität ist bei extremer Frühgeburt ungleich höher als jenseits von 32 SSW. Darüber hinaus haben Kinder, die nach ACS-Gabe reif geboren werden, signifikant häufiger mentale und psychische Entwicklungsstörungen. Eine Entbindung im opti-



► **Tab. 3** Indikation zur Applikation von antenatalen Kortikosteroiden (ACS).

Indikation zur Applikation antenataler Kortikosteroide	gegeben	nicht gegeben
früher, vorzeitiger Blasensprung	+	
schwere, frühe Präeklampsie	+	
fetale, intrauterine Wachstumsrestriktion mit Null- oder Reverse-Flow in der A. umbilicalis	+	
Blutung bei Placenta praevia oder vorzeitiger Plazentalösung, falls exspektatives Management möglich	+	
asymptomatische Zervixinsuffizienz mit einer Zervixlänge < 15 mm bei geschlossenem Muttermund und keinen weiteren Risikofaktoren für eine Frühgeburt		+
vorzeitige Wehentätigkeit und Zervixlänge < 15 mm	+	

malen Zeitfenster gelingt allerdings nur in ca. 25–40% der Fälle. Daraus folgt, dass die Indikation zur ACS-Gabe sehr viel strenger als bisher gestellt werden muss. ACS sind immer indiziert bei PPRM, bei schwerer, früher Präeklampsie, bei fetaler IUGR mit Null- oder Reverse-Flow in der A. umbilicalis, bei einer blutenden Placenta praevia und bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und einer Zervixlänge < 15 mm. Das Risiko von Frauen mit einer asymptomatischen Zervixinsuffizienz, innerhalb von 7 Tagen zu gebären, ist sehr gering. Hier sollte auf die ACS-Gabe auch bei einer Zervixlänge von unter 15 mm verzichtet werden, wenn der Muttermund geschlossen ist und keine weiteren Risikofaktoren für eine Frühgeburt vorliegen (► **Tab. 3**). Um die Indikationsstellung zur ACS-Gabe bei diesem Patientenkollektiv optimieren zu können, benötigen wir diagnostische Methoden mit einem besseren positiven prädiktiven Wert. Zurückhaltung ist ebenso angezeigt bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und einer Zervixlänge ≥ 15 mm. Hier gilt es, in weiteren Studien mittels Amniozentese das Patientenkollektiv zu identifizieren, bei dem eine MIAC/IAI vorliegt, und Schwellenwerte für die Indikation zur Entbindung zu definieren. Wenn immer möglich sollte die Indikation zur ACS-Applikation von einem/einer in der Perinatalogie sehr erfahrenen Kollegen/Kollegin gestellt werden. Von einer notfallmäßigen ACS-Applikation vor Verlegung in ein Perinatalzentrum sollte außer in eindeutigen Fällen (s. o.) nach Möglichkeit abgesehen werden. Darüber hinaus können Qualitätsparameter helfen, das jeweilige Management des ACS-Timings zu objektivieren und Anstoß geben für interne Evaluationsprozesse, die optimalerweise zu einer Verbesserung der neonatalen Morbidität und Mortalität führen.

### Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### References/Literatur

- [1] Roberts D, Brown J, Medley N et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017(03): CD004454. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub3
- [2] Berger R, Kyvernitis I, Maul H. Administration of Antenatal Corticosteroids: Current State of Knowledge. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82: 287–296. doi:10.1055/a-1555-3444
- [3] Biedermann R, Schleussner E, Lauten A et al. Inadequate Timing Limits the Benefit of Antenatal Corticosteroids on Neonatal Outcome: Retrospective Analysis of a High-Risk Cohort of Preterm Infants in a Tertiary Center in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82: 317–325. doi:10.1055/a-1608-1138
- [4] Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(03): CD004454. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub2
- [5] Fortmann I, Mertens L, Boeckel H et al. A Timely Administration of Antenatal Steroids Is Highly Protective Against Intraventricular Hemorrhage: An Observational Multicenter Cohort Study of Very Low Birth Weight Infants. *Front Pediatr* 2022; 10: 721355. doi:10.3389/fped.2022.721355
- [6] Liebowitz M, Clyman RI. Antenatal Betamethasone: A Prolonged Time Interval from Administration to Delivery Is Associated with an Increased Incidence of Severe Intraventricular Hemorrhage in Infants Born before 28 Weeks Gestation. *J Pediatr* 2016; 177: 114–120.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.07.002
- [7] Rääkkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA* 2020; 323: 1924–1933. doi:10.1001/jama.2020.3937
- [8] Rääkkönen K, Gissler M, Tapiainen T et al. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Psychological Developmental and Neurosensory Disorders in Children. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2228518. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.28518
- [9] Tao S, Du J, Chi X et al. Associations between antenatal corticosteroid exposure and neurodevelopment in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 227: 759.e1–759.e15. doi:10.1016/j.ajog.2022.05.060
- [10] Levin HI, Ananth CV, Benjamin-Boamah C et al. Clinical indication and timing of antenatal corticosteroid administration at a single centre. *BJOG* 2016; 123: 409–414. doi:10.1111/1471-0528.13730
- [11] Razaz N, Skoll A, Fahey J et al. Trends in optimal, suboptimal, and questionably appropriate receipt of antenatal corticosteroid prophylaxis. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 288–296. doi:10.1097/AOG.0000000000000629
- [12] Makhija NK, Tronnes AA, Dunlap BS et al. Antenatal corticosteroid timing: accuracy after the introduction of a rescue course protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 120.e1–120.e6. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.018
- [13] Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. *National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. JAMA* 1997; 278: 989–995
- [14] Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A et al. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 1051–1056. doi:10.3109/14767050903019650
- [15] Pergialiotis V, Bellos I, Fanaki M et al. The impact of residual oligohydramnios following preterm premature rupture of membranes on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222: 628–630. doi:10.1016/j.ajog.2020.02.022
- [16] Borgida AF, Mills AA, Feldman DM et al. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 937–939. doi:10.1067/mob.2000.108872

- [17] Berger R, Abele H, Bahlmann F et al. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, September 2022) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and on the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2023; 83: 569–601. doi:10.1055/a-2044-0345
- [18] Porreco R, Garite TJ, Combs CA et al. Booster course of antenatal corticosteroids after preterm prelabor rupture of membranes: a double-blind randomized trial. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2023; 5: 100896. doi:10.1016/j.ajogmf.2023.100896
- [19] Brookfield KF, El-Sayed YY, Chao L et al. Antenatal corticosteroids for preterm premature rupture of membranes: single or repeat course? *Am J Perinatol* 2015; 32: 537–544. doi:10.1055/s-0034-1396690
- [20] Gyamfi-Bannerman C, Son M. Preterm premature rupture of membranes and the rate of neonatal sepsis after two courses of antenatal corticosteroids. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 999–1003. doi:10.1097/AOG.0000000000000460
- [21] Webster JC, Oakley RH, Jewell CM et al. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6865–6870. doi:10.1073/pnas.121455098
- [22] Marketon JJ, Sternberg EM. The glucocorticoid receptor: a revisited target for toxins. *Toxins (Basel)* 2010; 2: 1357–1380. doi:10.3390/toxins2061357
- [23] Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K et al. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 248.e1–248.e9. doi:10.1016/j.ajog.2009.01.021
- [24] Baghlaif H, Snelgrove JW, Li Q et al. One vs 2 courses of antenatal corticosteroids in pregnancies at risk of preterm birth: a secondary analysis of the MACS trial. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2023; 5: 101002. doi:10.1016/j.ajogmf.2023.101002
- [25] Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O et al. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics* 2007; 119: 290–298. doi:10.1542/peds.2006-1549
- [26] Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PIGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2022; 27: 42–50. doi:10.1016/j.preghy.2021.12.003
- [27] Sovio U, Gaccioli F, Cook E et al. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension* 2017; 69: 731–738. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08620
- [28] Dragan I, Wright D, Fiolna M et al. Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PIGF ratio 38: comparison of performance at 31–34 vs 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 209–212. doi:10.1002/uog.17310
- [29] Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO et al. Performance of soluble fms-like tyrosine kinase-1-to-placental growth factor ratio of  $\geq 85$  for ruling in preeclampsia within 4 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224: 322–323. doi:10.1016/j.ajog.2020.11.007
- [30] Rana S, Salahuddin S, Mueller A et al. Angiogenic biomarkers in triage and risk for preeclampsia with severe features. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 100–106. doi:10.1016/j.preghy.2018.05.008
- [31] Villalain C, Herraiz I, Valle L et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor) Ratio. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e015548. doi:10.1161/JAHA.119.015548
- [32] Zeisler H, Lurba E, Chantraine FJ et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 367–375. doi:10.1002/uog.19178
- [33] Cluver CA, Hannan NJ, van Papendorp E et al. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 388.e1–388.e17. doi:10.1016/j.ajog.2018.07.019
- [34] Haddad B, Deis S, Goffinet F et al. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1590–1595. doi:10.1016/j.ajog.2004.03.050
- [35] Chammas MF, Nguyen TM, Li MA et al. Expectant management of severe preterm preeclampsia: is intrauterine growth restriction an indication for immediate delivery? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 853–858. doi:10.1067/mob.2000.109049
- [36] Sibai BM, Mercer BM, Schiff E et al. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 818–822. doi:10.1016/0002-9378(94)90104-x
- [37] Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R et al. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28–34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1070–1075
- [38] von Dadelszen P, Payne B, Li J et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet* 2011; 377: 219–227. doi:10.1016/S0140-6736(10)61351-721185591
- [39] Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A et al. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 513–520. doi:10.1016/S0140-6736(04)16809-8
- [40] Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2162–2172. doi:10.1016/S0140-6736(14)62049-3
- [41] Melamed N, Baschat A, Yinon Y et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; 152 (Suppl 01): 3–57. doi:10.1002/ijgo.13522
- [42] Cahill LS, Whitehead CL, Hobson SR et al. Effect of maternal betamethasone administration on feto-placental vascular resistance in the mouse. *Biol Reprod* 2019; 101: 823–831. doi:10.1093/biolre/i0z128
- [43] Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW et al. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 954–960. doi:10.1016/s0029-7844(01)01343-6
- [44] Magann EF, Haram K, Ounpraseuth S et al. Use of antenatal corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 395–409. doi:10.1111/aogs.13104
- [45] Familiari A, Napolitano R, Visser GHA et al. Antenatal corticosteroids and perinatal outcome in late fetal growth restriction: analysis of prospective cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023; 61: 191–197. doi:10.1002/uog.26127
- [46] Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD et al. Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women. *JAMA* 2017; 317: 1047–1056. doi:10.1001/jama.2017.1373
- [47] Tsakiridis I, Dagklis T, Sotiriadis A et al. Third-trimester cervical length assessment for the prediction of spontaneous late preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2023; 36: 2201368. doi:10.1080/14767058.2023.2201368
- [48] Gulersen M, Divon MY, Krantz D et al. The risk of spontaneous preterm birth in asymptomatic women with a short cervix ( $\leq 25$  mm) at 23–28 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2: 100059. doi:10.1016/j.ajogmf.2019.100059

- [49] Richards DS, Wong LF, Esplin MS et al. Anticipatory Corticosteroid Administration to Asymptomatic Women with a Short Cervix. *Am J Perinatol* 2018; 35: 397–404. doi:10.1055/s-0037-1607444
- [50] Zork N, Gulersen M, Mardy A et al. The utility of fetal fibronectin in asymptomatic singleton and twin pregnancies with a cervical length  $\leq 10$  mm. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33: 2865–2871. doi:10.1080/14767058.2018.1562541
- [51] Magro-Malosso E, Seravalli V, Cozzolino M et al. Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin in symptomatic and asymptomatic women with cervical length  $\leq 20$  mm. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 294–297. doi:10.3109/14767058.2016.1171309
- [52] Kyvernitis I, Lauer P, Malan M et al. A novel aspiration technique to assess cervical remodelling in patients with or without cervical shortening: Sequence of first changes, definition of cut-off values and impact of cervical pessary, stratified for cervical length. *PLoS One* 2023; 18: e0283944. doi:10.1371/journal.pone.0283944
- [53] Gudicha DW, Romero R, Gomez-Lopez N et al. The amniotic fluid proteome predicts imminent preterm delivery in asymptomatic women with a short cervix. *Sci Rep* 2022; 12: 11781. doi:10.1038/s41598-022-15392-3
- [54] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e155–e164. doi:10.1097/AOG.0000000000001711
- [55] Nijman TA, van Vliet EO, Koullali B et al. Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21: 121–128. doi:10.1016/j.siny.2016.01.004
- [56] van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF et al. Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1185–1192. doi:10.1097/AOG.0000000000000229
- [57] Palacio M, Cobo T, Bosch J et al. Cervical length and gestational age at admission as predictors of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 441–447. doi:10.1002/uog.6437
- [58] Combs CA, Gravett M, Garite T] et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 125.e1–125.e15. doi:10.1016/j.ajog.2013.11.032
- [59] Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72: 458–474. doi:10.1111/aji.12296
- [60] Cobo T, Aldecoa V, Figueras F et al. Development and validation of a multivariable prediction model of spontaneous preterm delivery and microbial invasion of the amniotic cavity in women with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: 421.e1–421.e14. doi:10.1016/j.ajog.2020.02.049
- [61] Cobo T, Aldecoa V, Bartha JL et al. Assessment of an intervention to optimise antenatal management of women admitted with preterm labour and intact membranes using amniocentesis-based predictive risk models: study protocol for a randomised controlled trial (OPTIM-PTL Study). *BMJ Open* 2021; 11: e054711. doi:10.1136/bmjopen-2021-054711
- [62] Yoon BH, Romero R, Park JY et al. Antibiotic administration can eradicate intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation in a subset of patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 142.e1–142.e22. doi:10.1016/j.ajog.2019.03.018
- [63] IQTiG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2021 Geburtshilfe. Zugriff am 01. Dezember 2023 unter: [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2021/pmgebh/DeQS\\_PM-GEBH\\_2021\\_BUAW\\_V01\\_2022-06-30.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2021/pmgebh/DeQS_PM-GEBH_2021_BUAW_V01_2022-06-30.pdf)
- [64] Hamm RF, Combs CA, Aghajanian P et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Quality metrics for optimal timing of antenatal corticosteroid administration. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226: B2–B10. doi:10.1016/j.ajog.2022.02.021
- [65] Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011; 306: 2348–2358. doi:10.1001/jama.2011.1752
- [66] Travers CP, Clark RH, Spitzer AR et al. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. *BMJ* 2017; 356: j1039. doi:10.1136/bmj.j1039
- [67] Norman M, Piedvache A, Borch K et al. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 678–686. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0602