

Späte Frühgeborene (late preterms) – Risikogeborene!

Mathias Nelle¹, Bern; Antonio Leone², Winterthur und Riccardo Pfister³, Genf

Einführung

Neugeborene, die drei bis sechs Wochen vor dem Termin geboren werden, wurden früher traditionell als «Fast-Termin»-Geborene (sog. near-term infants) bezeichnet. Sie wurden lange nicht als eigene Gruppe wahrgenommen und häufig wie am Termin Geborene behandelt. Erst in jüngster Zeit beginnt sich die Erkenntnis durchzusetzen, dass Frühgeborene zwischen 34 0/7-36 6/7 SSW eine eigene Patientenkatégorie sind, die bezüglich Risiken, Behandlungsmassnahmen und Prognose mehr mit Frühgeborenen gemeinsam haben und sich daher deutlich von reifen Termingeborenen unterscheiden. Konsequenterweise werden sie heute als späte Frühgeborene (late-preterm infants) bezeichnet.

Mit 5 bis 6% aller Neugeborenen (USA 13%) sind späte Frühgeborene bei weitem der grösste Anteil der Frühgeborenen, auch in der Schweiz, und weisen aufgrund ihrer Unreife eine erhöhte Mortalität und Morbidität auf und führen nicht unwesentlich zu steigenden Kosten im Gesundheitswesen.

Die gesamte Früh-Morbidität bei späten Frühgeborenen ist deutlich erhöht mit 22% im Vergleich zu Termingeborenen mit 3%. Überproportional gehäuft treten respiratorische Anpassungsstörungen, Apnoen und Bradykardien, Trinkschwierigkeiten, Hypoglykämien und Hyperbilirubinämien auf.

Definition der späten Frühgeburt

Frühgeburtslichkeit ist definiert als Geburt vor der Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW), gerechnet ab dem ersten Tag der letzten Menstruation. Für die Gruppe Frühgeborener, die zwischen der 34 0/7 SSW und der 36 6/7 SSW geboren werden, herrschte in der Terminologie lange keine einheitliche Definition. Das «National Institute of Child Health and Human Development» definierte Frühgeborene dieses Gestationsalters als «late preterm» und empfahl den Begriff «near term» nicht mehr zu verwenden.

Epidemiologie und „iatrogene Frühgeburt“

Im Jahre 2016 wurden in der Schweiz insgesamt 87 883 Kinder geboren. Von ihnen kamen 7.0% zu früh zur Welt. Bei diesen wiederum macht das Kollektiv derjenigen, die zwischen der 32 0/7 bis 36 6/7 SSW geboren wurden, mit 6.1% den grössten Anteil aus (<https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/gesundheits-neugeborenen.html>). Anzumerken ist, dass Spät-Frühgeborene immer noch nicht separat in den Schweizer Statistiken ausgewiesen werden.

Die Spät-Frühgeborenen-Rate ist in den vergangenen zehn Jahren im europäischen Vergleich relativ konstant geblieben, die absolute Zahl steigt aber wegen erhöhter Natalität in der Schweiz an. Der Grund für den Anstieg in den Jahren zuvor und die insgesamt hohe Inzidenz war unter anderem auf den vermehrten Einsatz der Reproduktionsmedizin und auf modernere und stetig verbesserte Schwangerschaftsdiagnostik zurückzuführen. Pathologien, die eventuell zum intrauterinen Fruchttod (IUFT) oder Asphyxien *sub partu* geführt hätten, wurden damit frühzeitiger erkannt und vermieden. Diese Spät-Frühgeborenen werden auch «iatrogene Frühgeborene» benannt, auch wenn die Geburt auf Grund einer sinnvollen geburtsmedizinischen Entscheidung eingeleitet wurde.

Somit ist es von essenzieller Bedeutung und gleichzeitig eine Herausforderung, die fetalen Risiken der Morbidität und Mortalität mit denen der Frühgeburtslichkeit abzuwägen und den optimalen Zeitpunkt der Geburt zu finden. Nicht selten wird die Entscheidung zur iatrogenen Frühgeburt zu grosszügig gestellt. Etwa 20 bis 25% der nicht spontanen Frühgeburten wären vermeidbar und die Indikation zur ihrer Geburt basierte nicht auf Evidenz.

Mortalität

Trotz stetiger Abnahme der Sterblichkeit bei Termin-Neugeborenen und auch Spät-Frühgeborenen in den USA und weltweit, bleibt letztere mehr als dreimal höher bei den späten Frühgeborenen im Vergleich zu Termingeborenen. Da die Mortalität heutzutage aber generell tief ist, können nur Studien mit sehr hohen Einschlusszahlen diese Unterschiede demonstrieren.

Morbidität

Verglichen mit reifen Neugeborenen haben Spät-Frühgeborene-Kinder ein erhöhtes Risiko für verschiedene Pathologien und Komplikationen (s. *Tabelle 1*). Diese betreffen vor allem die Neugeborenenperiode, aber auch die Kindheit und das Erwachsenenalter. Das Risiko mit 35 SSW gegenüber einem Termin-Neugeborenen ist generell ca. vierfach erhöht. Das Morbiditätsrisiko mit 34 SSW ist achtfach erhöht und nimmt pro Gestationswoche bis zum errechneten Geburtstermin um einen Faktor zwei ab. Spät-Frühgeborene, bei denen zusätzlich eine mütterliche Morbidität vorliegt, haben eine grössere Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Komplikation, welche zur Aufnahme auf die Neonatologie führt, zu erleiden, insbesondere bei hypertensiven Erkrankungen der Schwangerschaft. Zusätzlich gefährdet sind hypotrophe und hypertrophe Spät-Frühgeborene.

Respiratorische Probleme

Respiratorische Komplikationen sind die häufigste Morbidität bei Spät-Frühgeborenen, da bei frühzeitiger Geburt die Reifung der Adaptationsmechanismen der Lunge noch unreif ist und die Bildung der Alveolen erst in dieser Phase beginnt. Dies betrifft sowohl die Surfactantproduktion, als auch die Aktivierung des Natrium-Kanals im Lungenepithelium. Dieser ist für die Resorption der Lungenflüssigkeit zuständig. Die eingeschränkte Effizienz des Gasaustausches kann zu respiratorischen Krankheitsbildern führen, wie Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (Respiratory Distress Syndrome/RDS), transiente Tachypnoe des Neugeborenen (TTN) oder auch persistierende pulmonale Hypertension des Neugeborenen (PPHN), welche beim Spät-Frühgeborenen vermehrt vorkommen (Roth-Kleiner et al. 2003). Das Risiko für ein RDS ist 11% und für eine TTN 7%, signifikant höher im Vergleich zu

¹ Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, Abteilung Neonatologie, Bern

² Kantonsspital, Departement Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie, Winterthur

³ Service de Néonatalogie et Soins Intensifs pédiatriques, Hôpitaux Universitaires de Genève et Université de Genève

0,3% bei Termingeborenen (Bastek et al. 2008).

Um das Risiko des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen unter 34 SSW zu reduzieren, wird bei Schwangeren mit dem Risiko für Frühgeburt eine Lungenreifeinduktion mit Betamethasone empfohlen. Bei Spät-Frühgeborenen wird die Lungenreifeinduktion heute debattiert, da Gyamfi-Bannerman zeigen konnte, dass auch bei diesen Kindern eine signifikante Verbesserung der Atmung erzielt werden kann. Gehäufte Hypoglykämien reduzieren allerdings den Benefit und deshalb ist von einer Lungenreife für Spät-Frühgeborene eher abzuzuraten.

Apnoen und Bradykardien kommen bei Spät-Frühgeborenen mit 4-7% ebenfalls deutlich häufiger vor als bei Termingeborenen mit 1-2%. Das Risiko für einen plötzlichen Kindstod (Sudden Infant Death, SIDS) ist doppelt so hoch und in Kombination mit hypotrophem Geburtsgewicht sogar > 40-fach erhöht.

Vulnerable Temperaturregulation

Termingeborene Kinder brauchen braunes Fettgewebe, um ihre Körpertemperatur im Normalbereich zu halten. Zusätzlich zum Wärmestrahler, Wärmebett und Inkubator ist der Haut-zu-Haut-Kontakt mit der Mutter als Wärmeversorgung gerade auch unmittelbar bei der Geburt sehr effizient. Spät-Frühgeborene neigen physikalisch wegen erhöhter Oberflächen-Masse Ratio signifikant häufiger zur Hypothermie. Das braune Fettgewebe wird aber erst in den letzten fötalen Wochen angesetzt. Dementsprechend haben Spät-Frühgeborene eine reduzierte Menge und geringere Kompensationsmöglichkeiten. Der thermisch induzierte metabolische Stress führt zu erhöhtem Sauerstoff- und Glukoseverbrauch als Alternativsubstrat und damit zu einem erhöhten Risiko für Atemnotsyndrom und Hypoglykämien. Die klinischen Zeichen der Hypothermie oder Temperaturinstabilität können auf der anderen Seite auch als Symptome einer möglichen Infektion interpretiert

werden und führen damit häufiger zu Überwachung, Abklärungen und Blutentnahmen. Neben dem zusätzlichen Stress führt dies signifikant häufiger zu Antibiotika-Therapien.

Hypoglykämie

Ungenügende Glykogenreserven und unreife Enzymaktivität bei Spät-Frühgeborenen sind Grund für das hohe Hypoglykämie-Risiko (s. *Tabelle 1, Abbildung 1*). Das Neugeborene steht während und nach der Geburt unter einer Flut von Katecholaminen und Glukagon. Physiologisch kommt es zu einer Glykogenolyse und somit Glukosefreisetzung aus der Leber und den Muskeln, welche in den ersten Lebensstunden für die Blutzuckerhomöostase zuständig ist. Spät-Frühgeborene haben unreife Enzyme für die Glykogenolyse, aber ebenfalls für die Glukoneogenese. Die Insulinsekretion und Regulation im Pankreas ist bei den späten Frühgeborenen ebenfalls unreif, was bei Hypoglykämie zu einer inadäquaten Insulinreaktion führt. Zusätzliche Faktoren wie Kältestress, Ernährungsschwierigkeiten und Infektionen erhöhen das Risiko zusätzlich. Da klinische Symptome der Hypoglykämie selten sind und sehr unspezifisch, das Risiko aber mindestens um das Dreifache höher ist als für Termingeborene, sind regelmässige Kontrollen des Blutzuckers nach Geburt bei Spät-Frühgeborenen indiziert.

Hyperbilirubinämie

Das Risiko einer Hyperbilirubinämie ist ebenfalls um ein Mehrfaches erhöht bei Spät-Frühgeborenen (s. *Tabelle 1, Abbildung 1*). Dies wird erklärt durch eine Kombination von Unreife des Leberenzymsystems im Bilirubin-stoffwechsel und erhöhtem enterohepatischem Kreislaufes aufgrund der unreifen Darmfunktion und -peristaltik. Typische Bedingungen für Frühgeborene, wie eine unreife aktive Nahrungsaufnahme mit Dehydratation und übermässiger Gewichtsabnahme begünstigen weiter das Entstehen der Hyperbilirubinämie. Zudem ist die Gefahr des Kernikterus grösser aufgrund der niedrigeren Albuminkonzentration im Blut und der noch unreifen

Bluthirnschranke. Entsprechend werden die Bilirubin-Nomogramme zur Indikation der Fototherapie dem Gestationsalter angepasst. Zu beachten ist, dass die transkutane totale Bilirubinmessung nur auf spezifischen Geräten für Spät-Frühgeborene verlässlich ist und die strengeren Behandlungsindikationen häufiger eine invasive Blutentnahme veranlassen. Die Hyperbilirubinämie ist einer der häufigsten Gründe der stationären Wiederaufnahme von Spät-Frühgeborenen und veranlasst häufig auch zusätzliche ambulante Kontrollen nach Entlassung.

Ernährungsschwierigkeiten

Bedingt durch ihre neuronale Unreife, haben Spät-Frühgeborene einen abgeschwächten Saugreflex und eine unreife Saug-Schluck-Atem-Koordination. Dies trifft auf einen sehr hohen Energiebedarf, bedingt durch das starke fetale/neonatale Wachstum im letzten Trimenon der Schwangerschaft. Spät-Frühgeborene werden somit in einer vulnerablen Phase der Entwicklung mit einer verminderten Ernährungskapazität geboren. Mit 34 SSW brauchen sie im Mittel 10,5 Tage, mit 35 SSW 7,5 Tage bis sie ausreichende Milchmengen aufnehmen können. Eine gezielte Förderung der Stillbeziehung kann diesen Prozess verkürzen und weitere stationäre Aufenthalte und damit zusätzliche Kosten vermeiden.

Die geringere Milchmenge, welche Spät-Frühgeborene an der Brust zu sich nehmen können, erfordert häufig eine zusätzliche Gabe von Milch über die Magensonde oder Flasche. Dies wiederum führt nicht selten durch ungenügende Milchproduktion zu Beikost mit kommerziellen Produkten oder sogar zu frühzeitigem Abstillen. Nach der Entlassung aus der Klinik ist dem Trinkverhalten weiterhin Beachtung zu schenken, denn bei späten Frühgeborenen ist die Häufigkeit der stationären Wiederaufnahme aufgrund von Trinkschwierigkeit und Gewichtsstagnation häufig. Dabei ist zu beachten, dass bis heute die ESPGHAN keine Konsensus-Leitlinie für Spät-Frühgeborenen herausgegeben hat.

15 x	häufiger Respiratory Distress Syndrome	Roth, 2003
14 x	häufiger eine behandlungsbedürftige Hyperbilirubinämie	Shapiro-Mendoza, 2008, Adamkin, 2009
14 x	häufiger Probleme beim Trinken und Nahrungsaufnahme	Shapiro-Mendoza, 2008
11 x	häufiger Hypoglykämien	Adamkin, 2006, Shapiro-Mendoza, 2008
4.6 x	höhere Mortalität	Teune, 2011, Tomashek, 2007
3.5 x	häufiger mechanische Beatmung	Raju 2006, 2008
3 x	häufiger auf eine Intensivstation verlegt	Henderson-Smart, 1983, Bastek, 2008
2.5 x	häufiger erneut Re-hospitalisiert	McLaurin, 2009
2 x	längerer Aufenthalt in der Klinik	Morais, 2013

Tabelle 1: Relative Morbidität der Spät-Frühgeborenen im Vergleich zu reifen Neugeborenen

Entlassung aus dem Krankenhaus

Die Unreife und verschiedene Komplikationen bei Spät-Frühgeborenen verlängern ihren Spitalaufenthalt. Um ein spätes Frühgeborenes in einem stabilen Zustand mit möglichst geringem Risiko der stationären Wiederaufnahme nach Hause zu entlassen, müssen bestimmte Kriterien erfüllt sein:

- Die Eltern sind über SIDS-Prophylaxe, auch über die zusätzlichen Risiken, informiert und postnatale Kontrollen sind geplant.
- Das Kind kann die Körpertemperatur selbst ausreichend regulieren und ist temperaturstabil.
- Das Kind trinkt selbstständig die täglich benötigte Menge Muttermilch beziehungsweise adaptierte Milchpräparate und hat das Geburtsgewicht erreicht mit progredienter Gewichtszunahme.
- Das Kind hat keine Zeichen einer Atemregulationsstörung, das heisst keine Apnoen, Bradykardien oder Sättigungsabfälle, welche eine Behandlung brauchen.
- Das Spät-Frühgeborene sollte in der Regel ein Gestationsalter von 35 SSW erreicht haben.

Behandlungskosten

In den USA brauchen 33% aller späten Frühgeborenen und bis zu 50% derjenigen mit 34 SSW eine Aufnahme in der neonatalen Intensivstation (NICU). Damit wird klar, dass bei den Gesundheitskosten gerade die anteilmässig grosse Gruppe dieser Spät-Frühgeborenen die Budgets überproportional in Anspruch nimmt. In der Schweiz sind keine präzisen Behandlungskosten publiziert worden, obwohl

dies heute mit der DRG-Abrechnung theoretisch erarbeitet werden könnte. Schon etwas ältere publizierte Daten der postnatalen Behandlungskosten für Spät-Frühgeborene aus den USA zeigen gegenüber reifen Neugeborenen dreimal höhere Kosten. Diese sind verständlicherweise am höchsten für die jüngste Kategorie. Mit 35 SSW anstatt 34 SSW sind die neonatalen Behandlungskosten um 48% geringer, respektive um weitere 38% tiefer, wenn die Geburt erst mit 36 SSW stattfindet.

Langzeitmorbidität

Nicht nur die Morbidität in der Neonatalzeit ist bei den Spät-Frühgeborenen im Vergleich zu den Termingeborenen erhöht, sondern auch die langfristige Morbidität. Insbesondere scheint die neurologische Langzeitprognose schlechter, obwohl dies noch debattiert wird im Zusammenhang mit dem korrigierten Alter. Eine Studie berichtet, dass «gesunde» Spät-Frühgeborene keinen Unterschied in der neurologischen Entwicklung zeigen verglichen mit Termingeborenen. Weitere Studien hingegen rapportieren, dass späte Frühgeborene häufiger eine infantile Zerebralparese, psychische Erkrankungen wie Schizophrenie und ADHS haben. Zudem wird berichtet, dass späte Frühgeborene seltener die Schulzeit und Universitätsausbildung erfolgreich beenden.

Zusammenfassung

Frühgeburlichkeit ist nach wie vor die häufigste Todesursache und Grund für Morbidität bei Neugeborenen. Die Aufmerksamkeit der meisten Untersuchungen galt bis jetzt den sogenannten «frühen» Frühgeborenen, die vor 32 0/7 SSW geboren wurden. Dem Kollektiv

der «späten» Frühgeborenen (34 0/7 bis 36 6/7 SSW) wurde in falscher Annahme ein ähnliches Risiko wie Termingeborenen zugesprochen.

Diese Erkenntnis der letzten 10-15 Jahre hat dazu geführt, Spät-Frühgeborene als eigene Risikogruppe mit erhöhter Morbidität und Mortalität zu sehen und so auch zu behandeln. Diese «späten Frühgeborenen» werden in einer kritischen Phase ihrer noch nicht abgeschlossenen Entwicklung geboren, sind also noch unreif. Im Vordergrund stehen in diesem Entwicklungsstadium Prozesse, welche das Gehirn, die Lunge, die endokrine Regulation und den Metabolismus betreffen. Die Risiken, Komplikationen und damit die Herausforderungen an Neonatologen, Pädiater, aber auch Eltern betreffen sowohl die unmittelbare postnatale Phase in der Neugeborenenperiode, wie auch den späteren Verlauf jenseits des Säuglingsalters.

Die höhere Mortalität und Morbidität im Spät-Frühgeborenen-Gestationsalter von 34 0/7 bis 36 6/7 SSW nimmt rapide ab mit jeder SSW. Diese Abnahme zeigt sich auch bis in den Bereich der Termingeborenen, also zwischen 37 und 39 SSW. Aus diesem Grund sollten bei der Erwägung einer geplanten Entbindung vor 39 0/7 SSW die vermehrten neonatalen Komplikationen und die unklare Langzeitprognose beachtet und mit den Eltern vorgängig besprochen werden.

In der Betreuung der Spät-Frühgeborenen gelten abweichende Behandlungsrichtlinien im Vergleich zu Termingeborenen, was an die betreuenden Geburtshelfer, Hebammen, Pflegefachfrauen und Kinderärzte in den Geburtsabteilungen, Kliniken und niedergelassenen Praxen besondere Anforderungen stellt, da es sich zahlenmässig um eine sehr grosse Gruppe handelt.

Referenzen

Auf Wunsch des Verlegers wurden die Referenzen entfernt. Eine komplette Version des Artikels mit sämtlichen Literaturangaben kann aber gerne beim korrespondierenden Autor per E-Mail bezogen werden.

Korrespondenzadresse

m.nelle@bluewin.ch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

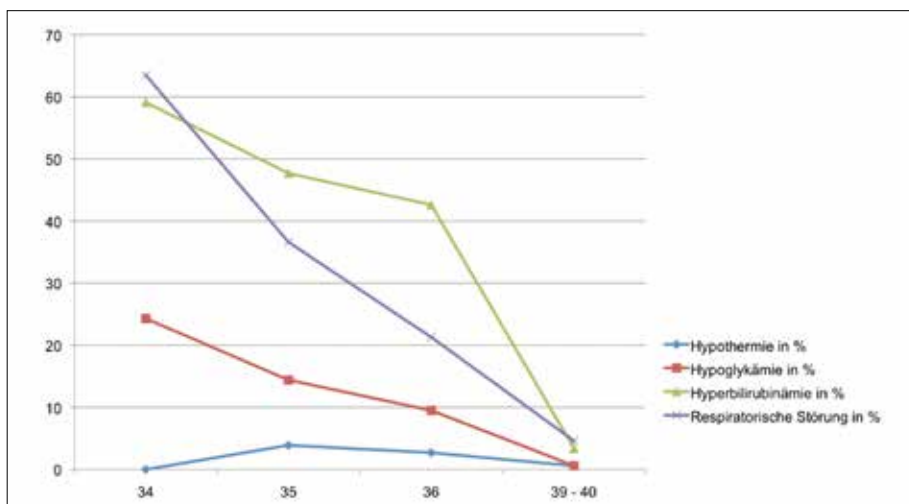


Abbildung 1: Verteilung der Morbidität (respiratorische Störung, Hyperbilirubinämie, Hypoglykämie, Hypothermie) in % nach Gestationsalter für spät Frühgeborene und termingeborene Kinder (Leone 2012)