

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann

**Evaluation der Entscheidungsfindung zur  
Durchführung der RDS-Prophylaxe bei drohender  
Frühgeburtlichkeit**

Inaugural- Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der medizinischen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Viviane Elisabeth Geerts

aus Köln

promoviert am 24. April 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann

2. Gutachterin oder Gutachter: Privatdozent Dr. med. A. Oberthür

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Erstellung und Auswertung des Materials sowie Erstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen bzw. Institutionen erhalten:

Herr Dr. Morgenstern, welcher mich als Betreuer meiner Promotionsarbeit bei deren Planung, Durchführung und Verfassung beraten und dessen Korrekturvorschläge ich in diese Arbeit habe miteinfließen lassen.

Frau Anne Adams vom Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik Köln, durch die ich hinsichtlich der statistischen Auswertung dieser Arbeit beraten wurde.

Weitere Personen waren an der Erstellung und Ausarbeitung dieser Arbeit nicht beteiligt. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Arbeit stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Erhebung der Datensätze im Rahmen der Patientinnen-Akteneinsicht erfolgte ausschließlich durch meine Person. Die anschließende Auswertung habe ich eigenständig mit der Software „SPSS“ durchgeführt. Zur korrekten Auswertung von Daten in SPSS habe ich ein weiteres statistisches Beratungsgespräch mit Frau Adams wahrgenommen.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 26.10.2022

Unterschrift:

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'V. G. G.' with a stylized flourish.

# Danksagung

Hiermit möchte ich allen Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zuallererst danke ich Herrn Dr. Morgenstern für die Überlassung des Themas und die geduldige Betreuung und wohlwollende Unterstützung bei der Durchführung meiner Promotionsarbeit.

Ich danke den Archivmitarbeiter\*innen der Frauenklinik der Uniklinik Köln für die umfangreiche Aktenbeschaffung, welches entscheidend für die Datenanalyse war. Weiterhin danke ich Frau Anne Adams für die statistische Beratung.

Meinen Eltern und meiner Schwester danke ich für die Unterstützung während meines Studiums. Schlussendlich möchte ich Mirko Sonsala und meinen guten Freund\*innen für die liebevolle Begleitung und Ermutigungen während dieser Zeit meinen Dank ausdrücken.

Allen zu früh geborenen Menschen und deren Familien

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>9</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>10</b>
<b>2. EINLEITUNG .....</b>	<b>12</b>
2.1 Frühgeburtlichkeit .....	12
2.1.1. Allgemeines.....	12
2.1.2. Ursachen der Frühgeburt .....	13
2.1.3. Risiken für eine Frühgeburt.....	14
2.1.4. Frühgeburt als Morbiditätsfaktor .....	14
2.1.5. Kosten durch Frühgeburten und deren Komplikationen .....	15
2.2 Das neonatale Respiratory Distress Syndrom .....	16
2.2.1 Epidemiologie des Respiratory Distress Syndroms.....	16
2.2.2 Pathophysiologie des neonatalen Respiratory Distress Syndroms .....	17
2.2.3 Surfactant .....	18
2.2.4 Klinisches Management des neonatalen Respiratory Distress Syndroms .....	18
2.2.5 Empfehlungen zur Versorgung bei drohenden Frühgeburtlichkeit .....	19
2.3. Prophylaxis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome (PoNRDS) .....	19
2.3.1. Bedeutung antenataler Kortikosteroide für die Geburtshilfe .....	19
2.3.2. Historisches zu antenatalen Kortikosteroiden .....	20
2.3.3. Wirkungsweise antenataler Kortokosteroide .....	20
2.3.4. Risiken wiederholter ACS-Zyklen .....	21
2.3.5. Zeitrahmen für die Prophylaxe des Neonatal Respiratory Distress Syndromes (PoNRDS).....	22
2.3.6 Schwierigkeiten im klinischen Management antenataler Kortikosteroide .....	24
2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit.....	25
<b>3. MATERIAL und METHODEN .....</b>	<b>26</b>
3.1 Parameter .....	26
3.3 Statistische Analyse.....	27
3.3 Literaturrecherche .....	28
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>29</b>

4.1	Datenbereinigung .....	29
4.2	Absolute und relative Häufigkeiten der untersuchten Indikationen für die PoNRDS .....	30
4.3	Deskriptive Analyse des Managements der PoNRDS .....	32
4.3.1.	Einhaltung des empfohlenen Zeitintervalls der PoNRDS .....	32
4.3.2.	Zeitspanne von der ACS-Gabe bis zu der Geburt aufgeschlüsselt nach empfohlenem Zeitintervall .....	34
4.3.3.	Zeitspanne von der Krankenhausaufnahme bis zur zu spät verabreichten PoNRDS 35	
4.4	Analyse der Rescue-Gaben .....	35
4.4.1.	Auswertung des Zeitintervalls der Rescue-Gaben nach Aufschlüsselung in zu frühe und zu späte Gaben .....	35
4.4.2	Zeitspanne von der PoNRDS bis zur Rescue .....	37
4.4.3.	Zeitspanne von der Krankenhausaufnahme bis zur Rescue .....	37
4.5	Analyse der Variablen bezüglich einer im empfohlenen Zeitintervall erfolgten PoNRDS	39
4.5.1.	Zusammenhang zwischen stetigen Variablen und einer im empfohlenen Zeitintervall erfolgten PoNRDS .....	39
4.5.2	Zusammenhang zwischen den nominalen Variablen und einer im empfohlenen Zeitintervall erfolgten PoNRDS .....	41
4.6	Zusammenhang zwischen den nominalen Variablen und einer zu früh verabreichten PoNRDS .....	51
4.7	Zusammenhang zwischen den nominalen Variablen und einer zu spät verabreichten PoNRDS .....	56
5.	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>61</b>
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse .....	61
5.2	Diskussion der Methoden .....	63
5.2.1.	Limitationen und Stärken der retrospektiven Datenanalyse .....	63
5.3	Diskussion der Ergebnisse .....	66
5.3.1.	Einordnung und Interpretation der Ergebnisse vor dem Hintergrund bereits durchgeführter Studien zur Durchführung der PoNRDS .....	66
5.3.2.	Diskussion der Ergebnisse der Rescue-Prophylaxe .....	70
5.4	Fazit und Ausblick .....	70
6.	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>73</b>



<b>7. ANHANG</b> .....	<b>78</b>
<b>7.1 Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>78</b>
<b>7.2 Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>79</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACS	Antenatal Corticosteroids
AIS	Amnioninfektionssyndrom
CPAP	Continuous positive airway pressure
CL	Cervical length
FG	Frühgeburt
fFN	Fetales Fibronektin
FLM	Fetal lung maturity
IUGR	Intrauterine Growth Retardation
LRP	Lungenreifeprophylaxe
NRDS	Neonatal Respiratory Distress Syndrome
OP	Operation
PoNRDS	Prophylaxis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome
RDS	Respiratory Distress Syndrome
SSW	Schwangerschaftswoche
Sig.	Signifikanzniveau
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Vorz. BS	Vorzeitiger Blasensprung
Vorz. WTK	Vorzeitige Wehentätigkeit
Z.n.	Zustand nach

# 1. Zusammenfassung

Das neonatale Atemnotsyndrom (neonatal Respiratory Distress Syndrome, NRDS) stellt noch immer eine der Haupttodesursachen der neonatalen Mortalität dar. Dieses begründet sich in einer pathogenetisch nicht abgeschlossenen Lungenentwicklung.<sup>1,2</sup> Die Inzidenz des NRDS und der Frühgeborenen-Mortalität konnte seit 1972 deutlich durch eine künstliche Induktion der Lungenreife mit Steroiden gesenkt werden.<sup>2,3,4-8</sup> Umso wichtiger ist eine effektive Handhabung dieser Steroide (Prophylaxis of NRDS), da das Outcome der Frühgeborenen maßgeblich von dessen Durchführung im vorgegebenen Zeitintervall (Timing) abhängt.<sup>9</sup> Dennoch gibt es bis heute große Schwierigkeiten die zeitgerechte Therapie in der klinischen Praxis zu gewährleisten.<sup>2,10-13</sup> Ziel dieser Arbeit war es zu eruieren, in wieweit bestimmte Indikationen für eine Prophylaxis of Neonatal Respiratory Distress Syndrom (PoNRDS) an der Frauenklinik Köln einen Einfluss auf das Timing hatten.

Hierfür wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse 490 Fälle von Patientinnen der Frauenklinik von Oktober 2017 bis Dezember 2020 ausgewertet. Als Einschlusskriterium galt eine Geburt vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche (SSW) sowie eine erhaltene PoNRDS. Zunächst wurde die Einhaltung des Zeitintervalls der PoNRDS ermittelt. Mit der Statistik Software SPSS erfolgte die Analyse der häufigsten Indikationen für die PoNRDS.

Von den 452 eingeschlossenen Fällen wurde in 36,3 % das vorgegebene Zeitintervall für die Therapie eingehalten. In 122 Fällen wurde die PoNRDS zu spät verabreicht, in 166 Fällen zu früh. Nach Durchführung der binären univariablen logistischen Regression ergaben die Indikationen „Präeklampsie“, „Intrauteriner Growth Retardation“ und „akute Erkrankungen der Schwangeren“ signifikante Zusammenhänge mit einem korrekten/nicht korrekten Zeitmanagement. Die relative Wahrscheinlichkeit eines optimalen Timings der PoNRDS sank bei der „Zervikalen Insuffizienz“ um 58 % im Vergleich zu Patientinnen ohne diese Indikation und erfolgte signifikant häufiger zu früh. Bei externem Beginn der PoNRDS (in einem externen Krankenhaus) sank die relative Wahrscheinlichkeit eines optimalen Timings um 54 % im Vergleich zu dem klinikinternen Beginn und ging signifikant häufiger mit einer zu frühen Gabe einher. Des Weiteren gab es 34 Fälle auswertbarer wiederholter Steroidzyklen (Rescue Therapien). Davon wurden 44 % im vorgegebenen Zeitintervall verabreicht. Für die vorzeitige Wehentätigkeit ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit einer zu spät verabreichten PoNRDS, was bei hochakuten Frühgeburtsbestrebungen oft unvermeidlich ist.<sup>14</sup> Folglich lässt sich der Zeitpunkt der Frühgeburt auch an der Uniklinik der Frauenklinik Köln noch nicht verlässlich prädictieren. Eine denkbare Optimierungsmaßnahme könnte die

regelmäßige Etablierung von Testinstrumenten mit einem hohen negativ prädiktivem Vorhersagewert (z.B. sonografisch gemessene Zervixlänge oberhalb 25 mm, negatives Fibronectin) darstellen, um bei negativem Ergebnis zunächst von einer PoNRDS abzusehen, sofern dies keine anderen Umstände erfordern.<sup>15</sup> Um den Wissensstand des Vorhersagewertes bestimmter Indikationen zu komplementieren und eine Entscheidung gegen eine zu frühe PoNRDS wie bei Vorliegen einer Zervix-Insuffizienz zu untermauern, bedarf es weiterer klinischer Studien zu einzelnen Diagnostikmethoden.<sup>16,56,73</sup>

## 2. Einleitung

### 2.1 Frühgeburtslichkeit

#### 2.1.1. Allgemeines

Kinder, welche vor der vollendeten 37. SSW geboren werden, werden als Frühgeborene definiert.<sup>16</sup> Dieser Umstand betrifft mehr als ein Zehntel aller Kinder weltweit. 2010 wurden weltweit circa 14,9 Millionen Frühgeborene gezählt.<sup>17</sup> Die meisten dieser Kinder kommen in Ländern mit niedrigem Einkommen zur Welt.<sup>18</sup> In Südasien und Subsahara-Afrika werden mehr als 60 % aller Frühgeburten und 52 % der weltweiten Lebendgeburten entbunden.<sup>17,19,20</sup>

Auch die USA gehören weltweit zu einem der 10 Länder mit den höchsten Raten an Frühgeburten.<sup>19,17,21</sup> Die Inzidenz wird hier im Jahr 2010 zwischen 10 und 15 % angegeben.<sup>17</sup>

In Deutschland liegt die Inzidenz seit 2008 bei circa 8 %, jedoch haben andere europäische Länder wie Island mit nur 5,3 % eine geringere Frühgeborenen-Rate (vgl. Abbildung 1).<sup>22</sup>

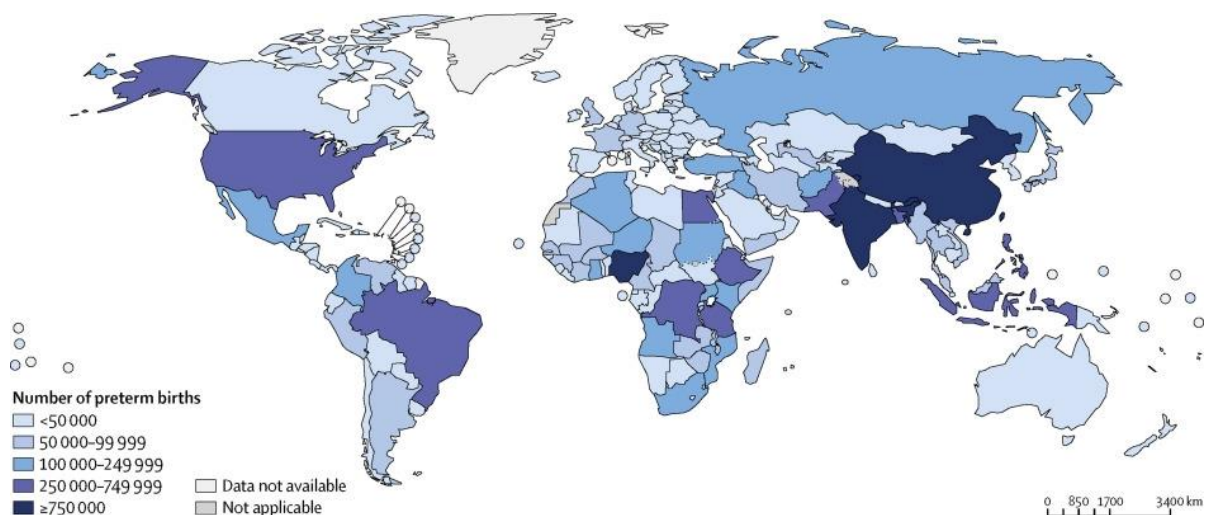


Abbildung 1: "Schätzungen zur Anzahl der Frühgeburten 2014"<sup>23</sup>

Die Grenze zur Lebensfähigkeit liegt laut Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrischer Intensivmedizin in der abgeschlossenen 22. Schwangerschaftswoche und ab einem Geburtsgewicht von 400g.<sup>24</sup>

Des weiteren existieren Subkategorien, welche eine Frühgeburt je nach Gestationswoche weiter einteilen und große Unterschiede bezüglich der Häufigkeit aufweisen.<sup>25</sup> In Anbetracht der Metaanalyse von Blencowe et al. die zwischen 1990 bis 2010 auf Basis der Daten von 41 Ländern weltweit durchgeführt wurde, ergibt sich folgende Verteilung (vgl. Tabelle 1).<sup>17</sup>

<b>Subkategorien der Frühgeburt</b>	<b>Gestationswoche</b>	<b>Verteilung [%]</b>
Extreme Frühgeburt	<28	5,2
Sehr frühe Geburt	28-<32	10,5
Moderate oder späte Frühgeburt	32-36	84,3

*Tabelle 1: Subkategorien der Frühgeburt<sup>17</sup>*

### **2.1.2. Ursachen der Frühgeburt**

Aktuell nimmt die Inzidenz der Frühgeburten aufgrund verschiedener Faktoren zu.<sup>17,23,26</sup> Zu einem Teil kann dieses Phänomen durch eine Häufung von durch künstliche Befruchtung initiierte Mehrlingsschwangerschaften und einer generellen Zunahme an medizinisch indizierten Frühgeburten erklärt werden.<sup>19,21</sup>

Eine Frühgeburt ist jedoch meist durch komplexe und multifaktorielle Gründe bedingt.<sup>27,28</sup> Etwa ein Drittel aller Frühgeburten ist medizinisch aufgrund fetaler oder mütterlicher Komplikationen indiziert.<sup>18</sup> Die anderen zwei Drittel können spontanen Frühgeburtsbestrebungen zugeordnet werden.<sup>18</sup> Präeklampsie, Eklampsie und intrauterine Growth Retardation (IUGR) sind häufige Gründe für eine medizinisch indizierte Frühgeburt.<sup>19,21</sup> Zu den spontanen Frühgeburtsbestrebungen hingegen werden muttermundwirksame Kontraktionen, der vorzeitige Blasensprung und die zervikale Insuffizienz gezählt.<sup>18,20</sup> Diese können durch diverse Symptomen wie Infektionen, Vaskuläre Erkrankungen, uterine Überdehnung und psychologische Faktoren bedingt sein.<sup>20</sup>

### **2.1.3. Risiken für eine Frühgeburt**

Zu den Risikofaktoren für eine Frühgeburt gehören beispielsweise vorangegangene Frühgeburten und ein niedriger maternaler Body Mass Index.<sup>20</sup> Eine erhöhte zervikal-vaginale-fetale-Fibronektin-Konzentration, sowie eine verkürzte Zervixlänge sind Prädiktoren einer spontanen Frühgeburt.<sup>19</sup> Auch eine positive Familienanamnese bezüglich einer Frühgeburt, sowie ein sehr junges oder schon fortgeschrittenes Alter der Schwangeren, eine kurze Schwangerschaftsabfolge, viele stattgehabte Schwangerschaften, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen und Infektionen sind Risikofaktoren für spontane Frühgeburtsbestrebungen.<sup>17</sup>

### **2.1.4. Frühgeburt als Morbiditätsfaktor**

Die Bedeutsamkeit für Forschungsarbeiten zum Thema Frühgeburtlichkeit lässt sich im Folgenden verdeutlichen. Die Frühgeburtlichkeit ist der Hauptgrund für die perinatale Mortalität und Morbidität.<sup>4,9,19</sup> Etwa 77 % der perinatalen Mortalität ist durch diese begründet. Komplikationen der Frühgeburt werden als Ursache für 40 % aller Todesfälle von unter 5 Jahre alten Kindern angesehen.<sup>29</sup> Sie ist damit die zweithäufigste Mortalitätsursache nach der Pneumonie bei unter 5 Jährigen und die Häufigste im ersten Lebensmonat.<sup>25,30,48</sup> Weltweit versterben jedes Jahr mehr als 1 Millionen Frühgeborene an den Folgen, besonders häufig in Ländern des globalen Südens aufgrund mangelhafter medizinischer Versorgung.<sup>30</sup>

Das NRDS, die broncho-pulmonale Dysplasie, intraventrikuläre Hirnblutungen, nekrotisierende Enterokolitiden und der Tod stellen einige der schwerwiegendsten Komplikationen der Frühgeburtlichkeit dar.<sup>9,31,32</sup>

Frühgeburtlichkeit im weiteren Sinne kann zudem als eine Art chronischer Zustand betrachtet werden, der bis ins Erwachsenenalter mit einem leicht erhöhten Risiko für neurologische-, Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen, sowie kardiopulmonalen Funktionseinschränkungen, systemischer Hypertonie und einem metabolischen Syndrom einhergehen kann.<sup>33,34</sup>

### **2.1.5. Kosten durch Frühgeburten und deren Komplikationen**

Allein die Kosten für die Krankenhausbehandlung nach einer extrem frühen Frühgeburt und deren Komplikationen in den USA liegen durchschnittlich bereits bei über \$ 200.000.<sup>35</sup> Die Kosten einer frühen Frühgeburt belaufen sich laut einer Literaturarbeit von Soilly et al. von 2011 durchschnittlich auf US\$ 40,000 bis US\$ 100,000 und bei später Frühgeburt auf weniger als US\$ 4500.<sup>36</sup> Für die Analyse von 18 wissenschaftlichen Publikationen wurden Geburten vor der abgeschlossenen 28. Gestationswoche als extreme Frühgeburt, zwischen der 28. Und 31. Gestationswoche als frühe Frühgeburt und zwischen der 35. Und 36. SSW als späte Frühgeburt definiert.<sup>36</sup>



## 2.2 Das neonatale Respiratory Distress Syndrom

### 2.2.1 Epidemiologie des Respiratory Distress Syndroms

Das neonatale Respiratory Distress Syndrome (NRDS) stellt bei Frühgeborenen aufgrund eines Mangels an Surfactant eine schwerwiegende Komplikation und die Haupttodesursache dar.<sup>21,37,38</sup>

Je geringer das Gestationsalter, desto häufiger leiden die Kinder an einem NRDS.<sup>21</sup> Circa 90 % der zwischen der 24. und 28. Gestationswoche geborenen Kinder sind davon betroffen.<sup>39</sup> Ab Woche 28 sind es circa 80 % und weniger als 5 % nach der 34. Gestationswoche (vgl. Abbildung 2).<sup>38,39</sup>

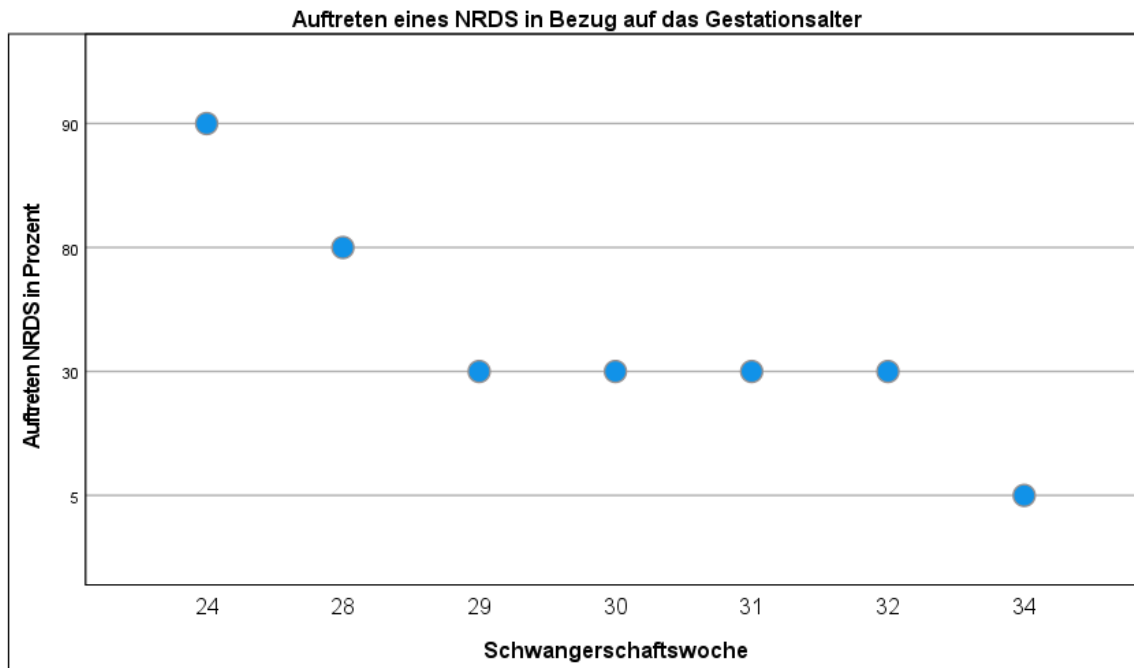


Abbildung 2: Auftreten eines NRDS in Bezug auf das Gestationsalter<sup>38,39</sup>

## 2.2.2 Pathophysiologie des neonatalen Respiratory Distress Syndroms

Die Phasen der Lungenreifung sind bei Frühgeborenen noch nicht komplett abgeschlossen. Diese befindet sich meist noch in der sogenannten Sacculären Phase, die zwischen der 24. und 36. Schwangerschaftswoche stattfindet. Sie ist gekennzeichnet durch eine weitere Aufzweigung des Bronchialsystems, der Bildung alveolärer Gänge und einer ersten Surfactant Produktion (vgl. Abbildung 3).<sup>13,40</sup>

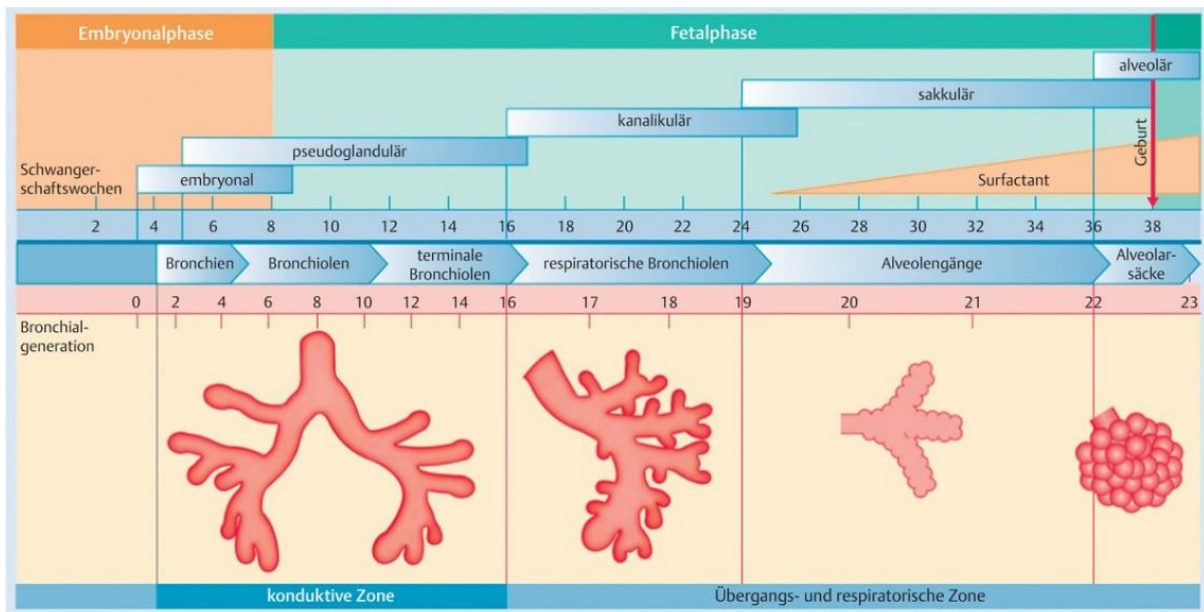


Abbildung 3: Lungenreifung (Quelle: Phasen der pränatalen Lungenentwicklung)<sup>40</sup>

Das NRDS entsteht durch eine nicht ausreichende Surfactantkonzentration in den Lungen der Frühgeborenen aufgrund einer zu geringen Produktion durch die unreifen Typ II Pneumozyten.<sup>38</sup> Diese beginnen erst nach der 20. Schwangerschaftswoche mit der Produktion von Surfactant (vgl. Abbildung 3).<sup>21</sup> Ein Surfactantmangel in der frühkindlichen Lunge kann unmittelbar nach der Geburt zu einer eingeschränkten Entfaltung der Alveolen, einer Minderbelüftung der Lunge sowie zu einer respiratorischen Globalinsuffizienz führen.<sup>21</sup>

### **2.2.3 Surfactant**

Das Surfactant steht physiologisch ab der 35. SSW in ausreichender Konzentration und Zusammensetzung zur Verfügung und ist elementar für eine effektive Lungenfunktion.<sup>38</sup> Es verhindert den endexpiratorischen Kollaps der terminalen Sacculi der Lunge.<sup>5,13,38</sup>

Die Produktion des menschlichen Surfactants kann durch Steroide und Transkriptionsfaktoren induziert werden.<sup>38</sup> Surfactant besteht aus verschiedenen Stoffen, deren komplexe synthetische Zusammensetzung von großer Bedeutung für seine thermodynamischen Eigenschaften und Funktionsweise ist.<sup>38</sup> Es beinhaltet Dipalmitoyl Phosphatidyl-Choline (DPPC) sowie ungesättigte Phosphatidyl-Choline (PC). Außerdem umfasst es Phosphatidyl-Glycerol (PG), Phospholipide, Cholesterol und andere neutrale Lipide.<sup>38</sup>

### **2.2.4 Klinisches Management des neonatalen Respiratory Distress Syndroms**

Potentielle Folgen eines Surfactant-Mangels sind die Sauerstoffpflichtigkeit, eine erforderliche Intubation, eine mechanische Beatmung, künstliche Surfactant-Gaben, sowie längere Aufenthalte auf der neonatologischen Intensivstation.<sup>5,21,38</sup> Diagnostiziert wird das NRDS vordergründig anhand klinischer Symptome wie beispielsweise einer angestregten Atemarbeit, welche sich durch eine beschleunigte Atemfrequenz, Nasenflügeln, vermehrte Brusteinziehungen oder Stöhnen präsentieren kann.<sup>41,42</sup> Meist erfolgt dann die Indikation zur Surfactant- und CPAP Therapie, auch ohne den radiologischen Nachweis, was zu einer unzureichend exakten Erfassung der Inzidenzrate beiträgt.<sup>39</sup> Vor Etablierung der Surfactant-Substitutionstherapie überlebten nur circa 50 % der Kinder das NRDS.<sup>38</sup>

## **2.2.5 Empfehlungen zur Versorgung bei drohenden Frühgeburtlichkeit**

In den europäischen Konsens-Leitlinien zum Management des NRDS, wird bei einer drohenden Frühgeburt, insbesondere vor der 32. Schwangerschaftswoche, eine klare Empfehlung für eine Versorgung in einem Perinatalzentrum mit Erfahrung im Management des NRDS ausgesprochen.<sup>39</sup> Perinatalzentren zeichnen sich durch eine besondere Ausstattung und speziell geschultes Personal für die Versorgung von Schwangeren und Früh- und Neugeborenen sowie Schwangerschaftskomplikationen aus, deren Richtlinien durch den gemeinsamen Bundesausschuss festgelegt werden.<sup>43</sup> Bei schwerwiegender Erkrankung der Schwangeren, Schwangerschaftskomplikationen, drohender Frühgeburt unter der 32. Schwangerschaftswoche, einem geschätztem Geburtsgewicht von unter 1.500 Gramm, Fehlbildungen oder Erkrankungen des Ungeborenen sollte die Geburt demnach in einem Perinatalzentrum stattfinden.<sup>43</sup>

## **2.3. Prophylaxis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome (PoNRDS)**

### **2.3.1. Bedeutung antenataler Kortikosteroide für die Geburtshilfe**

Die Gabe von antenatalen Kortikosteroiden (ACS) vor einer frühzeitiger Entbindung ist eine der effektivsten Möglichkeiten, das Neonatale Outcome zu verbessern.<sup>9,44-46</sup> Es wurde in diversen Studien gezeigt, dass die ACS-Gaben die Entstehung eines NRDS signifikant reduzieren konnten.<sup>4,5,47</sup> Studienbasierten Schätzungen der WHO zu Folge führte der Einsatz dieser Medikamente in der Geburtshilfe weltweit im Jahr 2015 zu einer neonatalen Mortalitätsreduktion von circa 40 %.<sup>1,4,25</sup>

ACS wurden 2012 in die „Priority life-saving medicines for women and children“ Liste aufgenommen.<sup>7</sup> Zudem sind sie kostengünstig und prinzipiell in einem Kontext mit geringeren Ressourcen verfügbar.<sup>21</sup> Sie werden jedoch in Ländern des globalen Südens noch wenig eingesetzt.<sup>21</sup> Eine Hypothese hierfür könnte eine geringere Kenntnis der positiven Effekte der ACS auf das neonatale Überleben oder eine seltenere Identifikation von Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen sein.<sup>48</sup> Allerdings liegen zu der Wirksamkeit der ACS fast ausschließlich Studien aus Industrieländern vor.<sup>48</sup> Dementsprechend sollten Studien implementiert werden, die die Effekte der ACS auch vor dem Hintergrund eines geringeren medizinischen Standard untersuchen.<sup>48</sup>

### **2.3.2. Historisches zu antenatalen Kortikosteroiden**

Die beschleunigenden Effekte der ACS auf die Lungenreife wurden 1969 erstmals durch Liggins und Howie bei Versuchen an schwangeren Schafen beobachtet.<sup>49</sup> 1972 konnten sie diesen Effekt auch in einer randomisierte Studie am Menschen nachweisen, welcher weiterhin als wichtiger Bestandteil und Meilenstein der modernen Neonatologie gilt.<sup>3</sup>

### **2.3.3. Wirkungsweise antenataler Kortokosteroide**

ACS fördern die vorzeitige Reifung verschiedener Fetaler Organsysteme, hierzu gehören das Lungengewebe, der Gastrointestinaltrakt und das zentrale Nervensystem. Zudem reduzieren ACS weitere Komplikationen der Frühgeburtlichkeit wie intraventrikuläre Hirnblutungen, nekrotisierende Enterokolitiden und den neonatalen Tod.<sup>10</sup> Aufgrund dessen werden ACS den meisten Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen vor der abgeschlossenen 34. Schwangerschaftswoche empfohlen.<sup>9</sup>

Bei der PoNRDS werden synthetische, fluoridierte Kortikosteroide verwendet, welche die Plazentaschranke überwinden können.<sup>5,13</sup> Diese fördern die strukturelle Ausreifung der Lunge, die Produktion endogener Steroide und die Entwicklung von Typ II Pneumozyten, sowie deren Surfactantsynthese.<sup>5,38</sup>

Der endogene Kortikosteroid-Spiegel ist abhängig vom Gestationsalter und sorgt in der Lunge für die Vermehrung und Ausreifung interstitieller und epithelialer Zellen und der Expression des Vascular endothelial growth Factors (VEGF). Dieser führt zur Vaskularisierung und Alveolarisierung in der Lungenentwicklung.<sup>5,13,38</sup> Zudem scheint er die Anzahl epithelialer Natriumkanäle zu erhöhen, welche intraalveoläre Flüssigkeit in das Interstitium transportieren und so die Ventilation begünstigen.<sup>50,51</sup>

### 2.3.4. Risiken wiederholter ACS-Zyklen

Die aktuelle Empfehlung zum Management des Respiratory-Distress-Syndroms besagt, ACS möglichst nicht als wiederholte Rescue-Zyklen zu verabreichen, da sich hierdurch vermehrt Nebenwirkungen entwickeln können.<sup>11,39,52,53</sup> Ein einzelner Rescue-Zyklus wird jedoch laut den 2019 aktualisierten Konsensus-Leitlinien empfohlen, sofern die 32. SSW noch nicht abgeschlossen und die letzte ACS-Gabe länger als 2 Wochen zurückliegt. In einer großen, randomisierten Studie von Wapner et al. wurde bei wöchentlichen Rescue-Gaben ein, dem Alter entsprechendes signifikant geringeres, Körpergewicht im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt.<sup>54</sup>

Rescuezyklen scheinen zudem im Zusammenhang mit einer gehäuften plazentaren Entzündungsantwort der Mutter zu stehen.<sup>53</sup> Weitere unerwünschte Nebenwirkungen mehrfacher ACS-Zyklen scheinen fetale Wachstumsstörungen wie eine verringerte Körperlänge und ein geringerer Kopfumfang sowie ein Anstieg des mütterlichen und fetalen Risikos für Infektionen zu sein. Hierzu stehen allerdings noch weitere evidenzbasierte Studienergebnisse aus.<sup>10,15,55,56</sup>

ACS können zu einem transienten erhöhten mütterlichen Blutglukosespiegel führen, welcher sich auch auf den kindlichen Kreislauf überträgt und zu erhöhtem fetalen Blutglukosespiegel sowie folglich erhöhtem Insulinspiegel führt. Nach der Geburt besteht die Hyperinsulinämie zunächst fort und birgt ohne die stetige plazentare mütterliche Glukosezufuhr das Risiko einer Hypoglykämie.<sup>57</sup> Postpartale Hypoglykämien können mit einem schlechteren neurologischen Outcome im Kleinkindalter assoziiert sein.<sup>5,55,58</sup>

In einer Langzeitstudie von Braun et al. über den Zeitraum von 2008-2015 wurde ein geringeres Geburtsgewicht mit kleinerer Körperlänge und geringerem Kopfumfang bei späten Frühgeborenen nach ACS-Exposition gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt.<sup>5,46,59</sup>

ACS haben möglicherweise weitreichende Effekte auf der Hypothalamus- Hypophysen-Achse, da bei termingeborenen ACS exponierten Kindern eine erhöhte Cortisol-Konzentration bei akutem sozialem Stress gemessen werden konnte. Dies könnte zu einer erhöhten Anfälligkeit für stressbedingte psychische und physische Erkrankungen führen.<sup>5,60</sup>

Zusätzlich wurde in Studien ein höherer systolischer und diastolischer Blutdruck im Jugendalter und eine häufigere Insulinresistenz im Erwachsenenalter bei Kindern nach ACS-Exposition nachgewiesen, was Hinweise für die wahrscheinlichere Entwicklung eines metabolischen Syndroms im weiteren späteren Leben geben könnte.<sup>5,61,62</sup>

Kortikosteroide haben ebenfalls einen Einfluss auf die Vermehrung und Ausreifung von Neuronen, Oligodendrozyten, Mikroglia und Astrozyten. Im fetalen Gehirn gibt es zahlreiche Kortikosteroidrezeptoren mit weiteren Signalkaskaden. In der MACS-5-Studie von Asztalos et al. aus dem Jahr 2013, traten signifikant häufiger neurosensorische Störungen bei Reifgeborenen nach wiederholten Kortikosteroid-Gaben auf, verglichen mit der Kohorte ohne wiederholter ACS-Exposition.<sup>15,63</sup>

Aus den oben genannten Gründen sollte der Umgang mit Rescue Zyklen sehr vorsichtig erfolgen und die Indikation streng gestellt werden.<sup>15,41,46</sup> Nach abgeschlossener 34. SSW sollte eine ACS-Gabe nur nach individueller Abwägung eines Nutzens/Risikos erfolgen.<sup>5,41</sup>

### **2.3.5. Zeitrahmen für die Prophylaxe des Neonatal Respiratory Distress Syndromes (PoNRDS)**

Laut der 2019 aktualisierten europäischen Konsensus-Leitlinien zum Management des Respiratory Distress Syndroms sollte die ACS-Gabe zwei bis sieben Tage vor der Geburt verabreicht werden, um ein NRDS vorzubeugen.<sup>9,10,39</sup> Das optimale Zeitintervall der Geburt liegt zwischen mindestens 24 Stunden und maximal sieben Tagen nach der ersten Steroidgabe.<sup>4,9,10,46,64</sup>

Schon nach sieben Tagen fällt der Effekt deutlich schwächer aus (vgl. Abbildung 4).<sup>21,46,65</sup> Dies könnte an der zeitlichen Limitierung biochemischer Veränderungen der ACS liegen.<sup>9</sup> Der am besten untersuchte Zeitraum liegt für die PoNRDS zwischen der 25. und vor der abgeschlossenen 34. Schwangerschaftswoche.<sup>39</sup>

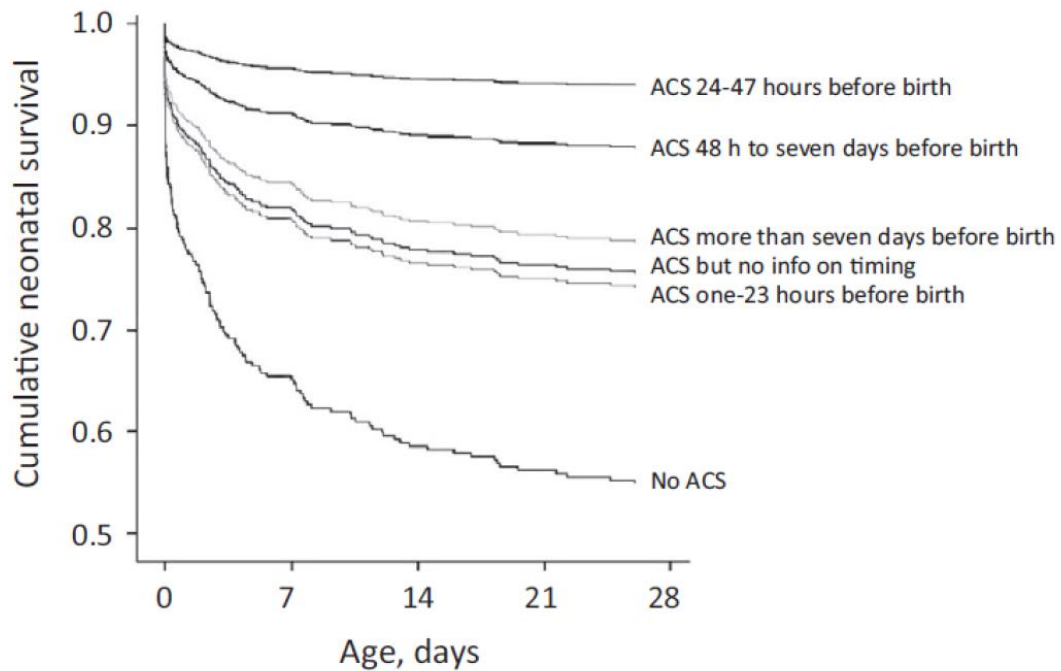


Abbildung 4: "Überleben sehr unreifer Kinder (<26.SSW) in Abhängigkeit vom Timing der Applikation antenataler Steroide"<sup>64</sup>

Das optimale Zeitfenster für die Applikation der PoNRDS liegt zwischen der abgeschlossenen 23. Schwangerschaftswoche und der 34. Schwangerschaftswoche mit Abschluss der Lungenreifung.<sup>24,41</sup> Frühgeborene die nach diesem Zeitraum geboren werden haben ein niedrigeres Risiko ein NRDS zu entwickeln und zeigen ein besseres Gesamtüberleben.<sup>66</sup>

Die Empfehlungen zur Lungenreifeinduktion beinhalten zwei Dosen Betamethason von jeweils 12 Milligramm, welche intramuskulär im Zeitabstand von 24 Stunden verabreicht werden. Alternativ werden vier Dosen à sechs Milligramm Dexamethason alle 12 Stunden empfohlen.<sup>67</sup> Eine weitere Kortikosteroid-Gabe, ein sogenannter „Rescue-Zyklus“ sollte aufgrund der oben erwähnten potentiellen Risiken nur individuell innerhalb klinischer Studien eingesetzt werden.<sup>21,57</sup>



### 2.3.6 Schwierigkeiten im klinischen Management antenataler Kortikosteroide

Trotz jahrzehntelanger Praxiserfahrung wird das optimale Timing meist nicht erreicht.<sup>14,68</sup> Einige Frühgeborene kommen schon vor einem abgeschlossenen ACS-Zyklus auf die Welt.<sup>69</sup> Circa 90 % der Frauen, die mit Kontraktionen während der Schwangerschaft vorstellig werden, gebären nicht innerhalb der folgenden sieben Tage.<sup>28</sup> Eine genaue Einschätzung des Zeitpunktes der Entbindung ist nicht sicher möglich.<sup>28</sup> Dies trifft auch auf die Schwangerschaften mit hohem Risiko für eine Frühgeburtlichkeit zu.<sup>70</sup> Daher ist es notwendig, mögliche Indikationen, die sich in Ihrer Aussagekraft bezüglich des Geburtstermins unterscheiden, offenzulegen.<sup>9</sup>

Je früher die Diagnose einer drohenden Frühgeburt gestellt wird, desto früher und besser können Interventionsmöglichkeiten eingesetzt werden, welche zum Beispiel in Bezug auf die PoNRDS die neonatale Mortalität verbessern können.<sup>28</sup>

Möglichkeiten der Prädiktion bieten verschiedene Tests, beispielsweise Fibronectin aus der Vagina, der einen hohen negativ prädiktiven Wert für eine drohende Frühgeburt besitzt. Fetales Fibronectin (fFN) ist ein extrazelluläres Matrix Glykoprotein, welches sich auf den amniotischen Membranen zwischen fetalem Chorion und maternaler Decidua befindet. Der fFN-Test wird mit Sekretproben aus der Vagina oder Cervix durchgeführt. Physiologisch ist fFN dort in geringen Mengen während der Schwangerschaft nachweisbar. Überschreitet es jedoch ab der 22. SSW Werte ab 50ng/ml deutet dies auf ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko hin.<sup>71,72</sup> Ursächlich wird vor der 20. SSW eine mangelhafte Verschmelzung dem fetalen Chorion und der maternalen Dezidua vermutet. Ab dem späten zweiten Trimenon scheint eine Läsion der Chorion-Decidua Membran vorzuliegen, häufig durch Infektionen ausgelöst.<sup>72,73</sup> Der Test ist insbesondere bei negativem Ergebnis für das Zeitmanagement der PoNRDS klinisch relevant, da er laut einer Studie von Peaceman et al. einen negativ prädiktiven Wert von 99,5 % für eine Geburt in den folgenden sieben Tagen besitzt.<sup>73</sup>

Des Weiteren vermag eine Vaginal-sonografische Bestimmung der Zervixlänge ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko feststellen, wenn die Zervix vor der abgeschlossenen 32. SSW auf weniger als 25 mm verkürzt ist.<sup>28</sup>

Der Erfolg einer Steroidprophylaxe weist Unterschiede bezüglich der Indikation dazu auf. In einer Studie von Levin et al. gelang das optimale Timing bei Frauen mit hohem Blutdruck wesentlich besser (62,1%), als bei Frauen mit verkürzter Zervixlänge ohne Wehentätigkeit, Muttermundseröffnung oder positivem Fibronectintest (11,8 %).<sup>15</sup>

Obwohl sich mittlerweile mehrere Arbeiten mit der Frage des optimalen Timings der ACS-Gabe beschäftigt haben, gibt es bis heute noch keine zuverlässigen Methoden, die den Zeitpunkt einer Frühgeburt genau vorhersagen lassen.<sup>68</sup>

## **2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit war es, zu prüfen, wie gut der optimale Zeitraum für die Verabreichung der PoNRDS an der Uniklinik Köln eingehalten wurde. Hierfür wurde eine retrospektive, deskriptive Datenanalyse von Frühgeburten an der Frauenklinik der Uniklinik Köln aus der Zeit zwischen Oktober 2017 und Dezember 2020 durchgeführt.

Des Weiteren wurde ein Vergleich der Handhabung der PoNRDS an der Frauenklinik sowie gegebenenfalls notwendig gewordener Rescue- Gaben mit den Empfehlungen der europäischen Konsens Leitlinien zum Management des NRDS vollzogen.<sup>39</sup> Der genaue Zeitpunkt und die Indikation für die PoNRDS bzw. Rescue-Gabe wurde aus den Akten der Patientinnen entnommen.

Dies geschah vor dem Hintergrund, dass das NRDS noch immer zu den häufigsten letalen Komplikationen der Frühgeburtlichkeit zählt.<sup>1</sup> Es wurde in diversen Studien gezeigt, dass die ACS-Gaben das NRDS signifikant reduzieren konnten und ihre Effizienz maßgeblich von einem leitliniengerechten Timing bestimmt wird.<sup>1,4,5</sup>

Des Weiteren sollte die Annahme überprüft werden, ob unterschiedliche mögliche Ursachen bei einer drohenden Frühgeburt in der Uniklinik Köln zu einer besseren zeitlich kalkulierten PoNRDS führten als andere. Diese Ursachen sollten in einem zweiten Schritt quantifiziert und miteinander verglichen werden. Schließlich sollte eine Aussage getroffen werden können, welche Indikationen signifikant häufiger mit einem schlechteren oder besseren Timing der PoNRDS vergesellschaftet waren und für weitere Forschungsarbeiten identifiziert werden.

Langfristig könnte diese Arbeit einen Beitrag zur effizienteren Indikationsstellung der PoNRDS bei drohender Frühgeburtlichkeit leisten.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Parameter**

Um der zentralen Frage dieser Arbeit „Evaluation der Entscheidungsgrundlagen zur Durchführung einer PoNRDS bei drohender Frühgeburtlichkeit“ nachzugehen, wurden für diese retrospektive, deskriptive Datenanalyse die Behandlungsfälle von 490 Patientinnen der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Köln untersucht. Dafür wurden 28 in den Arztbriefen dokumentierte Risiken oder Symptome einer drohenden Frühgeburt bezüglich des stattgehabten zeitlichen Managements der Medikamentengaben miteinander verglichen. Unterschiede zwischen den Variablen wurden statistisch erfasst, quantifiziert und grafisch zur Darstellung gebracht.

Das Untersuchungskollektiv umfasste Patientinnen aus dem Zeitraum von Oktober 2017 bis Dezember 2020, die ihre Kinder vor der abgeschlossenen 37. SSW gebären und während der Schwangerschaft eine Lungenreifeinduktion erhalten hatten.

Dazu wurden zunächst existierende Daten von Patientinnen nach den eingegebenen Kriterien „Lungenreifeinduktion erhalten“ und „Geburt erfolgte vor der 37.SSW“ in Form von EXCEL-Files extrahiert. Dies erfolgte mit dem Geburtendokumentationsprogramm „PIA“ der Frauenklinik Köln.

Die Daten wurden mit dem Programm Excel® für Microsoft 365 MSO (Version 2208 Build 16.0.15601.20148) weiterverarbeitet. Weiterführende Informationen zu denen für diese Arbeit relevanten Parametern wie den Zeitpunkten der Lungenreifeprophylaxe und den Indikationen für diese, wurden mit der strukturierten Durchsicht von Insgesamt 490 Akten (Arztbriefe, Kreissaaldokumentationen und Pflegedokumentationen) ergänzt.

Anhand der Zeitangaben der PoNRDS Gaben und Geburtsdaten konnte jeweils ermittelt werden, ob das RDS-Timing im optimalen Zeitfenster vor der Geburt gegeben worden war (Zwischen der zweiten RDS-Gabe und der Geburt sollen mindestens 24 h und max. sieben Tage vergehen).

Unvollständige oder fehlende Akteneinträge wurden durch die anschließende Einsicht in die jeweiligen Arztbriefe aus dem digitalen Klinikinformationssystem „ORBIS“ ergänzt.

### 3.3 Statistische Analyse

Die EXCEL-Datei Variablen wurden in Ihren Ausprägungen an die Statistiksoftware IBM® SPSS statistics Version 27.0 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) angepasst und dort weiter ausgewertet.

Analysiert wurden die Risikofaktoren, die zur Durchführung einer RDS-Prophylaxe geführt haben. Es wurde zusätzlich analysiert, wie häufig die Applikation der RDS-Prophylaxe im gewünschten zeitlichen Rahmen vor der Geburt stattfand (die zweite Gabe erfolgte mindestens 24 Stunden und maximal sieben Tage vor der Geburt). Für die deskriptive Analyse wurden absolute und relative Häufigkeiten, für stetige Variablen der Median mit dem Interquartilsabstand bzw. der Mittelwert mit der Standardabweichung, sowie das Minimum und Maximum berechnet. Kategorielle Variablen wurden mit Hilfe von Balkendiagrammen, stetige mit Hilfe von Histogrammen oder Boxplots grafisch dargestellt. Mittels Kreuztabellen wurden Zusammenhänge der unabhängigen nominalen Einflussfaktoren auf die abhängige Variable „RDS-Timing optimal/nicht optimal“ untersucht. Die relativen Häufigkeiten wurden mit dem Pearson  $\chi^2$  -Tests auf Unterschiede getestet. Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha=5\%$  verwendet, sodass ein P-Wert  $\leq 0,05$  (zweiseitig) als signifikant angesehen wurde. Variablen mit signifikanten Ergebnissen, deren Gruppengröße bei mindestens 25 Fällen lag, wurden anschließend in eine binäre univariable logistische Regressionsanalyse überführt. Mit der logistischen Regressionsanalyse wurden die Indikationen für die PoNRDS auf einen Zusammenhang zum Timing der PoNRDS untersucht.

Hierbei wurde der Regressionskoeffizient B, das Odds ratio  $OR=\text{Exp}(B)$  und das zugehörige 95%- Konfidenzintervall, sowie der P-Wert dargestellt.

Für die Analyse der stetigen Variablen (Zeitspannen von erster PoNRDS bis Geburt, Zeit zwischen erster und zweiter PoNRDS-Gabe, Schwangerschaftsdauer und Alter der Schwangeren) wurde zunächst die Häufigkeitsverteilung untersucht. Aufgrund der hier festgestellten, nicht normal verteilten Daten wurde im Anschluss der Mann-Whitney U Test durchgeführt. Auf diese Weise wurde überprüft, ob sich die Variablen bezüglich des PoNRDS-Timings unterschieden. Auch hier betrug das Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ .

Die nicht im optimalen Timing erfolgten PoNRDS-Gaben wurden in „zu früh verabreichte PoNRDS“ (Geburt erfolgte später als sieben Tage nach der zweiten PoNRDS) und „zu spät verabreichte PoNRDS“ (Geburt erfolgte schon früher als 24 Stunden nach der zweiten PoNRDS Gabe) aufgesplittet. Die nominalen Variablen wurden anschließend gesondert nach dem oben beschriebenen Vorgehen ausgewertet. Zusätzlich wurde für die „zu spät

verabreichten RDS-Prophylaxen“ recherchiert, wann die Frauen im Krankenhaus aufgenommen worden waren. Die häufigsten Indikationen für die PoNRDS wurden dabei deskriptiv analysiert.

Bezüglich der Rescue Gabe (eine zusätzliche ACS-Gabe nach einem abgeschlossenen Zyklus der PoNRDS) wurde zusätzlich analog unterteilt, wie häufig es sich um eine zu frühe (länger als sieben Tage vor der Geburt abgeschlossen), korrekte (zwischen frühestens 24 Stunden und maximal sieben Tagen vor der Geburt abgeschlossen) oder zu späte Gabe (unter 24 Stunden vor der Geburt verabreicht) gehandelt hatte. Bei den zu späten Gaben wurden die Klinikaufnahmedaten der Patientinnen aus den entsprechenden Arztbriefen hinzugezogen, und die Aufenthaltsdauer bis zur erfolgten PoNRDS berechnet. Die Indikationen für die späten Rescue-Gaben wurden deskriptiv ausgewertet. Außerdem wurde die Zeitspanne von der zweiten PoNRDS bis zur Rescue, sowie die Zeitspanne von der Rescue bis zur Geburt ermittelt und deskriptiv anhand der Mediane, Minima, Maxima und Quartile analysiert.

### **3.3 Literaturrecherche**

Begleitend wurde die Literatursuche in den Datenbanken von Pubmed und Livivo und Elsevier Science direct durchgeführt. Für die Suche wurden die Schlagwörter „Antenatale Steroide“, „RDS-Prophylaxe“, „neonatal respiratory distress syndrome“ „Frühgeburtlichkeit“, „drohende Frühgeburtlichkeit“, „Preterm Birth“ „Risiken einer Frühgeburt“, „Timing of ACS Prophylaxis“, „Management of RDS-Syndrom“ „Lungenreifeinduktion“, „Prophylaxe des Atemnotsyndroms“, „Prophylaxis of RDS-Syndrom“, „Zeitpunkt“ und „Kortikosteroid Prophylaxe“, „Antenatale Kortikosteroide“, „\*Antenatal corticosteroids“, „Perinatalmedizin“, sowie „Perinatal medicine“, einzeln eingegeben oder in Kombination verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Datenbereinigung

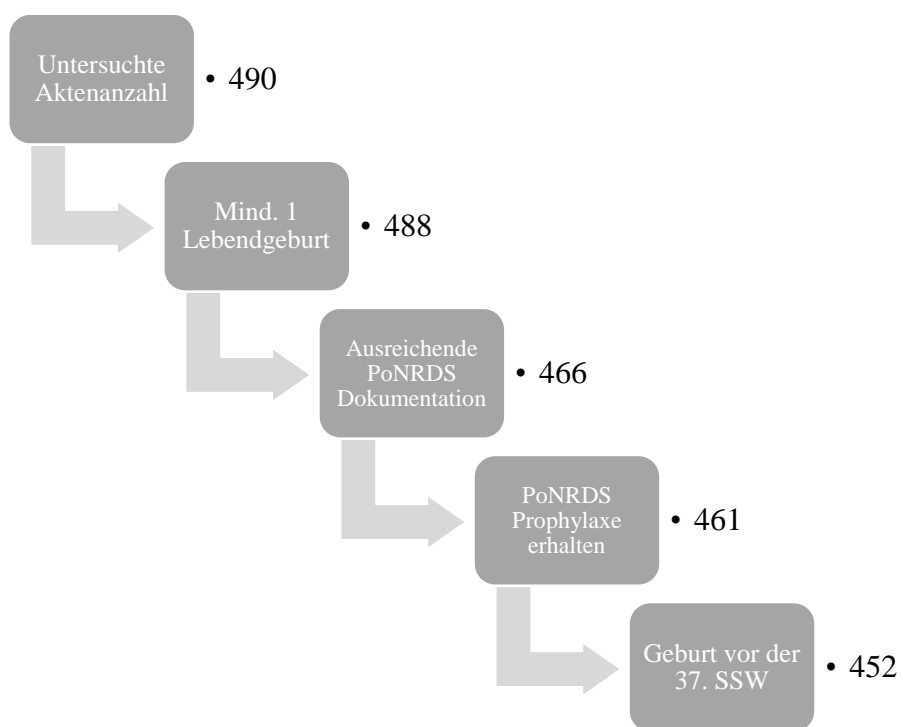


Abbildung 5: Datenbereinigung

Aufgrund fehlender Einschlusskriterien mussten von ursprünglich 490 Fällen 38 Fälle vor der Auswertung entfernt werden (vgl. Abbildung 5).

Nach Pseudonymisierung der Daten erfolgte somit die statistische Auswertung von 452 verbliebenen Fällen.

## 4.2 Absolute und relative Häufigkeiten der untersuchten Indikationen für die PoNRDS

Indikation für PoNRDS	Häufigkeit [n]	Anteil [%]
Alter der Schwangeren > 35 Jahre	173	38,3
Vorzeitiger Blasensprung	136	30,1
Vorzeitige Wehen	107	23,7
Gemini/Mehrlinge	106	23,5
Intrauterine Growth Retardation=IUGR <sup>1</sup>	86	19,0
Zervikale Insuffizienz <sup>2</sup>	75	16,6
Präeklampsie <sup>3</sup>	67	14,8
Pathologisches/suspektes Kardiotokogramm (CTG)	44	9,7
Andere akute Erkrankungen der Schwangeren <sup>4</sup>	38	8,4
Pathologischer Dopplerbefund	36	8,0
Vaginale Blutung <sup>5</sup>	26	5,8
Plazenta Praevia <sup>6</sup>	20	4,4
Pathologisches Hydramnion <sup>7</sup>	18	4,0

<sup>1</sup> Intrauterine Growth Retardation, Plazentainsuffizienz (hier auch Trisomie 6 Mosaic der Plazenta), Kindliche Allgemeinzustandsverschlechterung: (Beginnende) Zentralisation des fetalen Kreislaufs, abnehmende Kindesbewegungen

<sup>2</sup> mit /ohne einliegendem Pessar, Zervikale Verkürzung, Trichterbildung, Muttermunderöffnung (auf 3 cm oder mehr, beginnend)

<sup>3</sup> Auch bei Verdacht

<sup>4</sup> Mammakarzinom, Zervixkarzinom, T-Zell-Lymphom, Akute Leukämie, Mediastinaltumor mit kardiopulmonaler Dekompensation, Akut-Chronisches Nierenversagen, Z.n. Magenbypass (mit/ohne Z.n. Hohlorganperforation), V.a. Marfansyndrom mit Aortenaneurysma, Herzerkrankung mit Ödemen o. Dyspnoe, Herzkatheter notwendig, WPW-Syndrom, AV Block II. Grades, akute intermittierende Porphyrie der Mutter, Infektprophylaxe bei spezifischer mütterlicher Infektion (Appendizitis und Laparotomie mit Abszessausräumung), Auffällige Laborparameter der Mutter: Hyponatriämie, Hyperbilirubinämie (z.B. 16mg/dl), steigende Infektparameter z.B. Gestationsdiabetes

<sup>5</sup> Frische Blutung, leichte Blutung, periodenstarke Blutung, Verdacht auf Vaginale Blutung

<sup>6</sup> Auch bei Verdacht

<sup>7</sup> Polyhydramnion, Anhydramnion, Oligohydramnion

<b>Indikation für PoNRDS</b>	<b>Häufigkeit [n]</b>	<b>Anteil [%]</b>
Z.n. Invasiver Maßnahme <sup>8</sup>	24	5,3
Kindliche Fehlbildungen <sup>9</sup>	23	5,1
Fruchtblasenprolaps	23	5,1
Amnioninfektionssyndrom	22	4,9
Z.n. Abort	17	3,8
Pathologische Mehrlingsschwangerschaft <sup>10</sup>	15	3,3
Z.n. anderen Uterusoperationen <sup>11</sup>	12	2,7
Nabelschnurkomplikationen <sup>12</sup>	11	2,4
Psychische Belastung/Erkrankung <sup>13</sup>	10	2,2
Vorzeitige Plazentalösung	8	1,8
Schmerzen <sup>14</sup>	6	1,3
Uterusruptur	4	0,9
Z.n. Frühgeburt	3	0,7

*Tabelle 2: Absolute und relative Häufigkeiten der untersuchten Indikationen für die PoNRDS*

<sup>8</sup> Cerclageeinlage, Z.n. Pessareinlage oder Z.n. Amnionzentese, Z.n. thorakoabdominaler Shunteinlage am Fetus (z.b. bei Hydrops fetalis)

<sup>9</sup> Makrosomaler Fet, (oder der Verdacht), syndromale Missbildung, okzipitale Enzephalozele, hypoplastisches Nasenbein, Verbiegung langer Beinknochen, Corpus Callosum Agenesie, Lungensequestration, Thoraxhypoplasie, Hydrothorax, Hydrops fetalis, Bilaterale Nierenagenesie, Vitium Cordis, Kardiomegalie, Ebstein-Anomalie, Duodenalatresie

<sup>10</sup> Intrauteriner Fruchttod eines der Feten, Akranium, Blasenmole eines der Feten, Fetofetales Transfusionssyndrom

<sup>11</sup> Konisation, Myomenukleation

<sup>12</sup> Nabelschnurvorfal, Nabelschnur vor Muttermund, Insertio Velamentosa, echter Nabelschnurknoten

<sup>13</sup> Depression, Schizophrenie), Soziale Belastung

<sup>14</sup> Oberbauchschmerzen, ziehende Unterbauchschmerzen



## 4.3 Deskriptive Analyse des Managements der PoNRDS

### 4.3.1. Einhaltung des empfohlenen Zeitintervalls der PoNRDS

In 164 Fällen (36,3 %) der 452 Fälle war das Timing der PoNRDS optimal. Dies beinhaltet einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden und maximal sieben Tagen zwischen der zweiten ACS-Gabe und der Geburt. In 288 (63,7 %) Fällen wurde die PoNRDS nicht im korrekten Zeitraum verabreicht (vgl. Abbildung 6).

#### PoNRDS-Prophylaxe im korrekten Zeitintervall erfolgt?

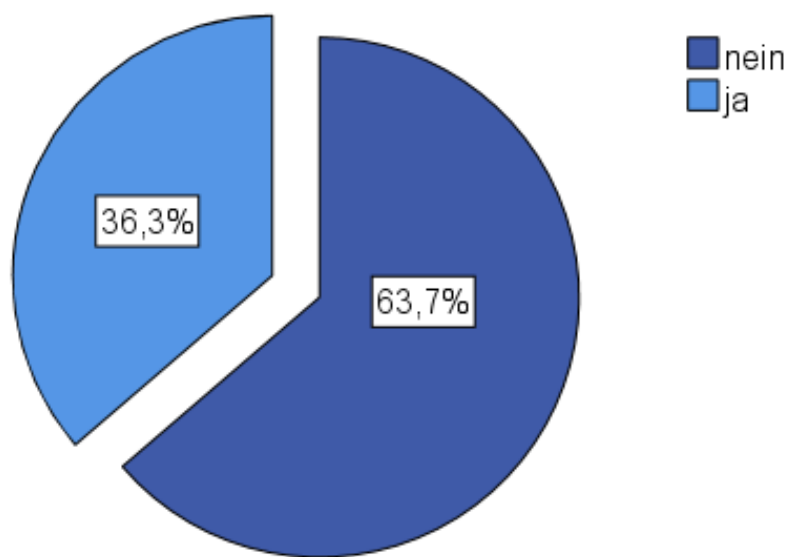


Abbildung 6: PoNRDS aufgeschlüsselt nach korrektem und nicht korrektem Zeitintervall

Insgesamt wurde in 166 Fällen (36,7 %) die PoNRDS zu früh verabreicht, also fand die Geburt später als sieben Tage nach der zweiten Gabe statt. In 122 (27 %) Fällen erfolgte die Geburt schon früher als 24 Stunden nach der zweiten Gabe oder es erfolgte nur eine einzige Gabe. In solchen Fällen blieb somit nicht genug Zeit, um die zweite empfohlene Gabe anzuschließen und die PoNRDS erfolgte zu spät (vgl. Abbildung 7).

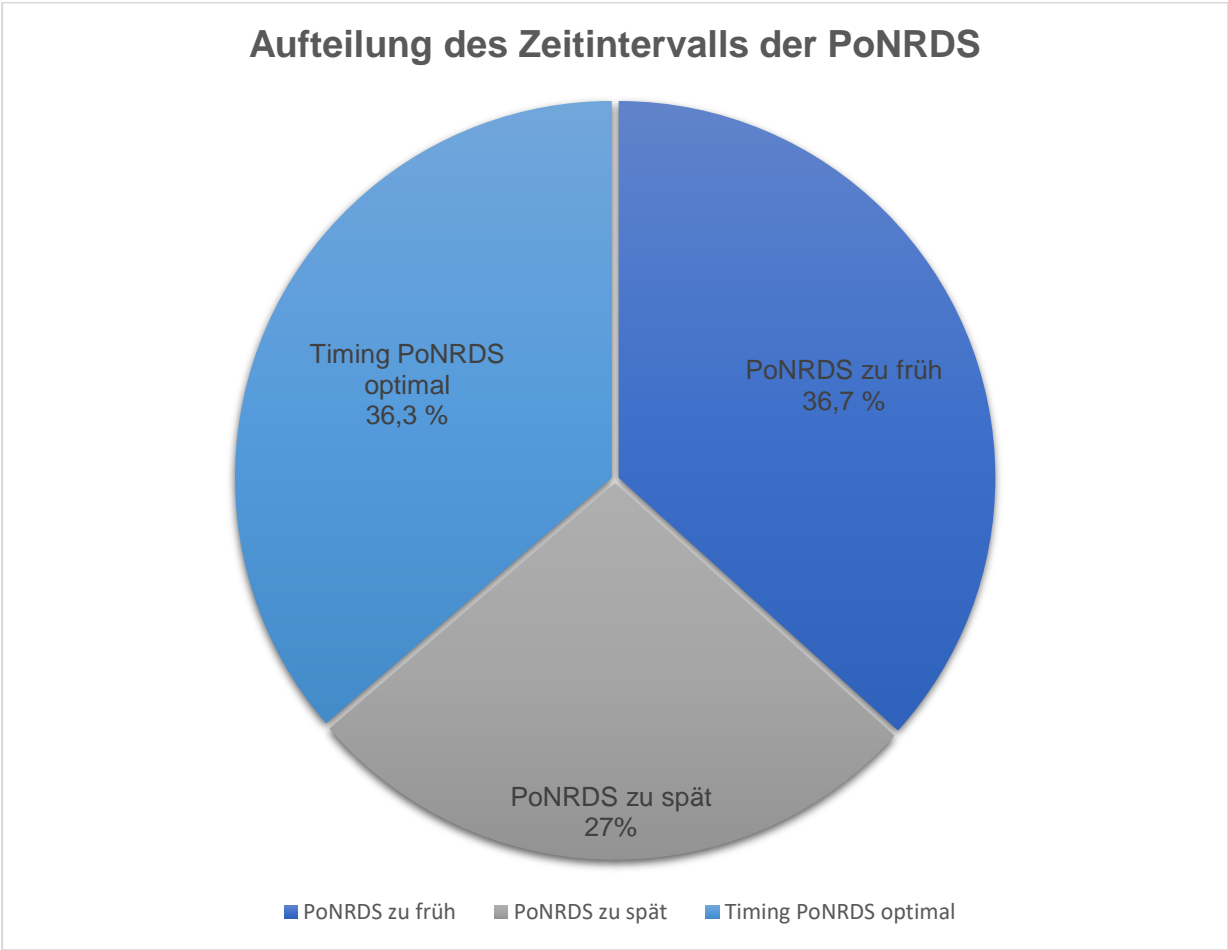


Abbildung 7: Aufteilung des Zeitintervalls der PoNRDS in Prozent

### 4.3.2. Zeitspanne von der ACS-Gabe bis zu der Geburt aufgeschlüsselt nach empfohlenem Zeitintervall

Zwischen erfolgter erster PoNRDS und Geburt vergingen im Median elf Tage bei einer außerhalb des korrekten Zeitintervalls erfolgten PoNRDS, mit einem Minimum von null und Maximum von 88 Tagen. Bei einer im korrekten Zeitintervall erfolgten PoNRDS betrug der Median vier Tage, bei einem Minimum von zwei und einem Maximum von acht Tagen. In diesen Fällen wurde also der maximale Zeitraum von 7 Tagen nach der 2. Gabe nicht überschritten (vgl. Abbildung 8).

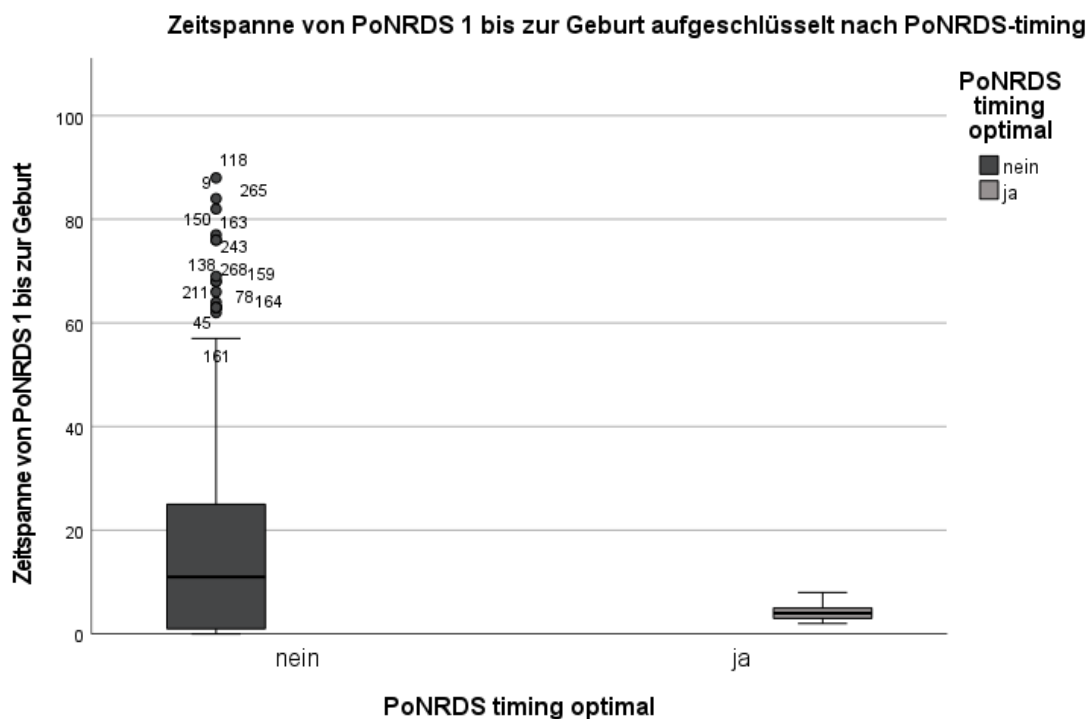


Abbildung 8: Zeitspanne von der ersten PoNRDS bis zur Geburt bezogen auf den optimalen Zeitrahmen

### 4.3.3. Zeitspanne von der Krankenhausaufnahme bis zur zu spät verabreichten PoNRDS

Die zu spät verabreichten PoNRDS (Gabe erfolgte <24h vor der Geburt) wurden gesondert deskriptiv ausgewertet. Hierbei zeigte sich ein Median von der Krankenhausaufnahme der Patientin bis zur PoNRDS von null Tagen, bei einem Minimum von null und Maximum von 92 Tagen (vgl. Abbildung 9).



Abbildung 9: Zeitspanne von der Krankenhausaufnahme bis zur ersten der zu spät verabreichten PoNRDS in Tagen

## 4.4 Analyse der Rescue-Gaben

### 4.4.1. Auswertung des Zeitintervalls der Rescue-Gaben nach Aufschlüsselung in zu frühe und zu späte Gaben

In einigen Fällen wurde nach einer zu früh erfolgten PoNRDS an einem späteren Zeitpunkt innerhalb der Schwangerschaft eine weitere ACS-Gabe, eine sogenannte „Rescue“, verabreicht. Die Vergabe einer Rescue erfolgte in 36 Fällen, wovon aufgrund mangelnder Dokumentation nur in 34 Fällen eine Auswertung möglich war.

In 15 der 34 Fälle (44 %) wurde die Rescue in der geforderten Zeit verabreicht. In 17 Fällen (50 %) erfolgte sie zu spät und in 2 Fällen (6 %) wurde sie zu früh verabreicht (vgl. Abbildung 10).

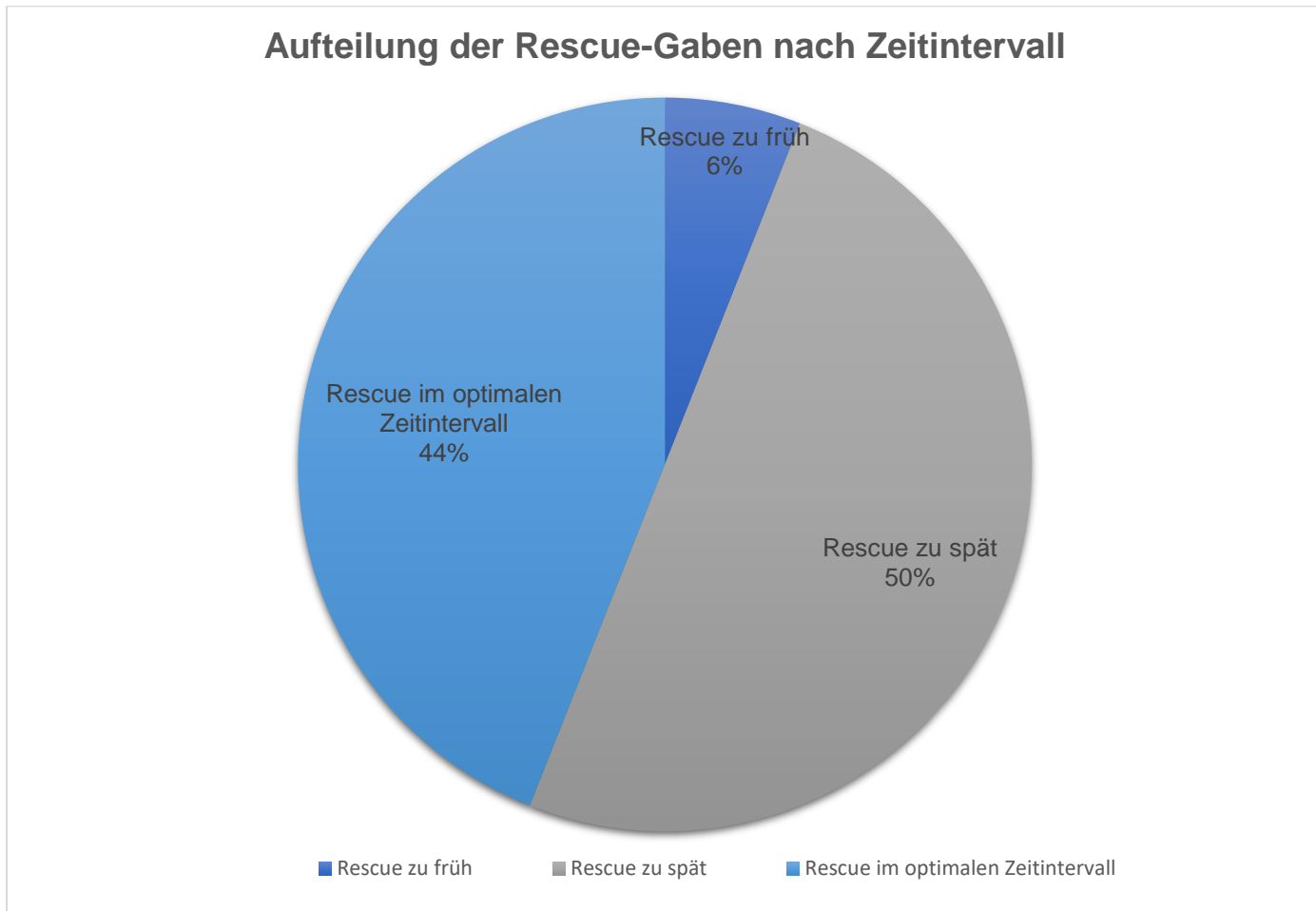


Abbildung 10: Aufteilung der Rescue-Gaben nach Zeitintervall in Prozent

#### 4.4.2 Zeitspanne von der PoNRDS bis zur Rescue

Der Median in Tagen von der zweiten PoNRDS-Gabe bis zur Rescue betrug 36 Tage, bei einem Minimum von 13 und einem Maximum von 76 Tagen (vgl. Abbildung 11).

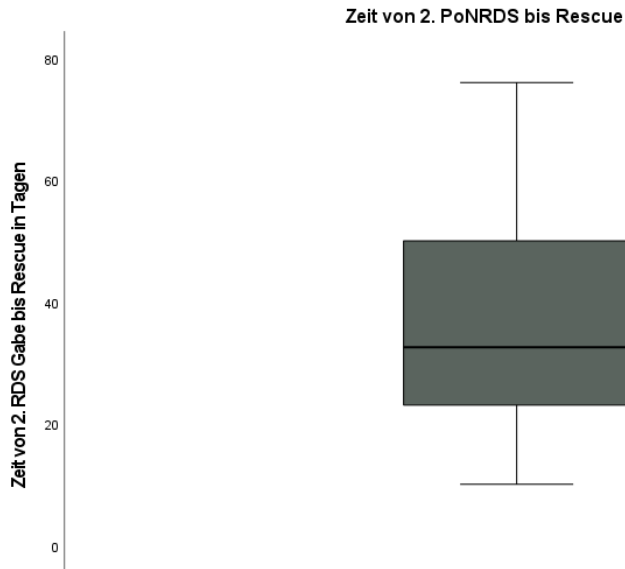


Abbildung 11: Zeit von der zweiten PoNRDS bis zur Rescue

#### 4.4.3. Zeitspanne von der Krankenhausaufnahme bis zur Rescue

Die zu spät verabreichten Rescues (Abstand von Rescue bis zur Geburt <24 h) wurden gesondert untersucht. Die mediane Zeit von der Aufnahme der Patientin bis zur Rescue-Gabe lag bei 19 Tagen, mit einem Minimum von null und einem Maximum von 67 Tagen (vgl. Abbildung 12).

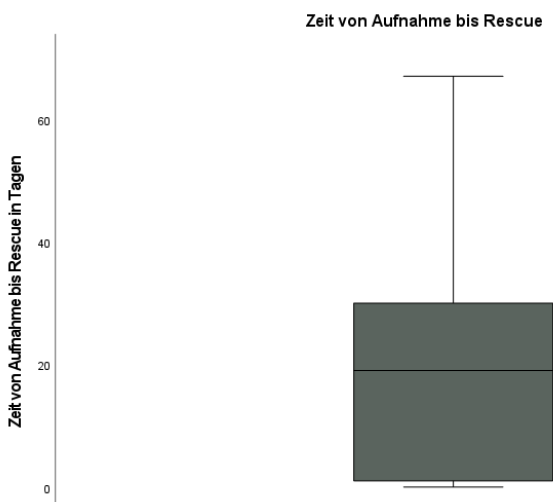


Abbildung 12: Zu spät verabreichte Rescue-Zeit von der Krankenhausaufnahme bis zur Rescue

Die Mediane Zeit von der Rescue Gabe bis zur Geburt betrug einen Tag, bei einem Minimum von null und einem Maximum von 42 Tagen (vgl. Abbildung 13).

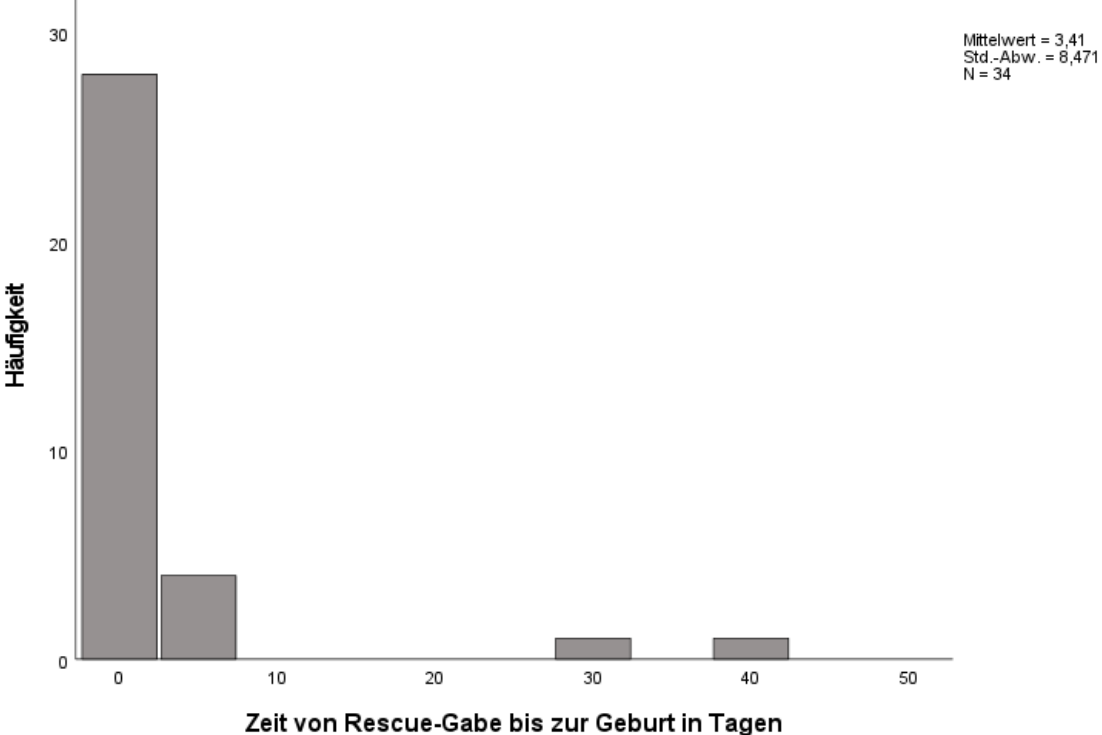


Abbildung 13: Zeit von der Rescue bis zur Geburt

## 4.5 Analyse der Variablen bezüglich einer im empfohlenen Zeitintervall erfolgten PoNRDS

### 4.5.1. Zusammenhang zwischen stetigen Variablen und einer im empfohlenen Zeitintervall erfolgten PoNRDS

*n=452*

#### Stetige Variablen

Eigenschaften	PoNRDS korrekt <i>n=164</i> <i>Median (Q1-Q3)</i>	PoNRDS nicht korrekt <i>n=288</i> <i>Median (Q1-Q3)</i>	<i>P-Wert*</i>
Alter der Schwangeren in Jahren	33(31-37)	33(29,25-36)	0,089
Alter der Schwangeren >35 Jahre	37(36-40)	38(36-40)	0,767
Schwangerschaftsdauer in Tagen	215 (179,75-229)	218,5 (191,25-234)	<b>0,006</b>
Zeitspanne zwischen 1. Und 2. PoNRDS	1(1-1)	1(1-1)	1,0
Zeitspanne von 1. PoNRDS bis Geburt	4 (3-5)	11 (1-25)	<b>0,009</b>

\*Angewandter Test: Mann-Whitney-U-Test für 2 unabhängige Stichproben

*Tabelle 3: PoNRDS im korrekten Zeitintervall verabreicht*

Nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Test für 2 unabhängige Stichproben konnten signifikante Zusammenhänge mit einer korrekt verabreichten PoNRDS für die Variablen „Zeitspanne von 1. PoNRDS bis zur Geburt“ und die „Schwangerschaftsdauer in Tagen“ festgestellt werden (vgl. Tabelle 3). Die Zeitspanne von der ersten PoNRDS bis zur Geburt verhielt sich wie erwartet innerhalb des streng definierten Zeitrahmens (vgl. Abbildung 8).



Die Schwangerschaftsdauer verlief im Median insgesamt 3,5 Tage kürzer bei einer korrekt verabreichten PoNRDS, verglichen mit einer im nicht optimalen Zeitintervall erfolgten PoNRDS (vgl. Abbildung 14).

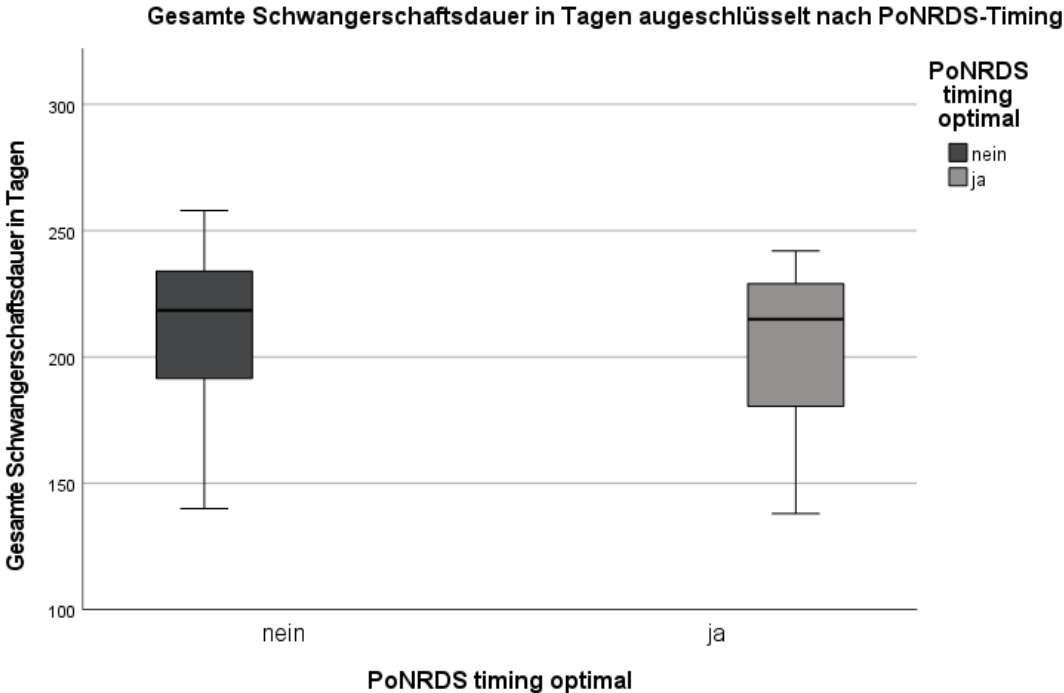


Abbildung 14: Gesamte Schwangerschaftsdauer in Tagen aufgeschlüsselt nach dem Timing der PoNRDS

#### 4.5.2 Zusammenhang zwischen den nominalen Variablen und einer im empfohlenen Zeitintervall erfolgten PoNRDS

n=452

Nominale Variablen	PoNRDS korrekt	PoNRDS nicht korrekt	P-Wert**
Eigenschaften	<i>n=164</i>	<i>n=288</i>	
Absolute Häufigkeiten (Prozentuale Häufigkeiten)			
<hr/>			
Alter der Schwangeren >35 Jahre			
Ja	71(43,3%)	102(35,4%)	0,098
Nein	93(56,7%)	186(64,6%)	
<hr/>			
Vorzeitiger Blasensprung			
Ja	49(29,9%)	87(30,2%)	0,941
Nein	115(70,1%)	201(69,8%)	
<hr/>			
Pathologischer Dopplerbefund			
Ja	17(10,4%)	19(6,6%)	0,155
Nein	147(89,6%)	269(93,4%)	
<hr/>			
Pathologisches Kardiotokogramm			
Ja	16(9,8%)	28(9,7%)	0,991
Nein	148(90,2%)	260(90,3%)	
<hr/>			
Vorzeitige Wehen			
Ja	31(18,9%)	76(26,4%)	0,072
Nein	133(81,1%)	212(73,6%)	
<hr/>			
IUGR			
Ja	40(24,4%)	46(16%)	<b>0,028</b>
Nein	124(75,6%)	242(84%)	

#### Andere Akute Erkrankung der Schwangeren<sup>15</sup>

---

Ja	20(12,2%)	18(6,2%)	<b>0,029</b>
Nein	144(87,8%)	270(93,8%)	

#### Zervikale Insuffizienz

---

Ja	16(9,8%)	59(20,5%)	<b>0,003</b>
Nein	148(90,2%)	229(79,5%)	

#### Vaginale Blutung

---

Ja	10(6,1%)	16(5,6%)	0,812
Nein	154(93,9%)	272(94,4%)	

#### Präeklampsie

---

Ja	35(21,3%)	32(11,1%)	<b>0,003</b>
Nein	129(78,7%)	256(88,9%)	

#### Gemini/Mehrlinge

---

Ja	38(23,2%)	68(23,6%)	0,915
Nein	126(76,8%)	220(76,4%)	

#### Plazenta Praevia

---

Ja	3(1,8%)	17(5,9%)	<b>0,043</b>
Nein	161(98,2%)	271(94,1%)	

#### Vorzeitige Plazentalösung

---

Ja	1(0,6%)	7(2,4%)	0,158
Nein	163(99,4%)	281(97,6%)	

---

<sup>15</sup> Andere akute Erkrankungen der Schwangeren:

Mammakarzinom, Zervixkarzinom, T-Zell-Lymphom, Akute Leukämie, Mediastinaltumor mit kardiopulmonaler Dekompensation, Akut-Chronisches Nierenversagen, Z.n. Magenbypass (mit/ohne Z.n. Hohlorganperforation), V.a. Marfansyndrom mit Aortenaneurysma, Herzerkrankung mit Ödemen o. Dyspnoe, Herzkatheter notwendig, WPW-Syndrom, AV Block II. Grades, akute intermittierende Porphyrie der Mutter, Infektprophylaxe bei spezifischer mütterlicher Infektion (Appendizitis und Laparotomie mit Abszessräumung), Auffällige Laborparameter der Mutter: Hyponatriämie, Hyperbilirubinämie (z.B. 16mg/dl), steigende Infektparameter z.B. Gestationsdiabetes

---

#### Amnioninfektionssyndrom

---

Ja	11(6,7%)	11(3,8%)	0,170
Nein	153(93,3%)	277(96,2%)	

---

#### Kindliche Fehlbildungen<sup>16</sup>

---

Ja	7(4,3%)	16(5,6%)	0,549
Nein	157(95,7%)	272(94,4%)	

---

#### Fruchtblasenprolaps

---

Ja	6(3,7%)	17(5,9%)	0,297
Nein	158(96,3%)	271(94,1%)	

---

#### Z.n. invasiver Maßnahme<sup>17</sup>

---

Ja	5(3%)	19(6,6%)	0,106
Nein	159(97%)	269(93,4%)	

---

#### Schmerzen

---

Ja	2(1,2%)	4(1,4%)	0,880
Nein	162(98,8%)	284(98,6%)	

---

#### Nabelschnurkomplikationen

---

Ja	3(1,8%)	8(2,8%)	0,529
Nein	161(98,2%)	280(97,2%)	

---

#### Pathologische Mehrlingsschwangerschaft

---

Ja	7(4,3%)	8(2,8%)	0,395
Nein	157(95,7%)	280(97,2%)	

---

<sup>16</sup> Makrosomaler Fetus (V.a.) syndromale Missbildung, okzipitale Enzephalozele, hypoplastisches Nasenbein, Verbiegung langer Beckknochen, Corpus Callosum Agenesie, Lungensequestration, Thoraxhypoplasie, Hydrothorax, Hydrops fetalis, Bilaterale Nierenagenesie, Vitium Cordis, Kardiomegalie, Ebstein-Anomalie, Duodenalatresie

<sup>17</sup> Cerclageeinlage, Z.n. Pessareinlage oder Z.n. Amnionzentese, Z.n. thorakoabdominaler Shunteinlage am Fetus (z.B. bei Hydrops Fetalis)

Uterusruptur			
Ja	0(0%)	4(1,4%)	0,130
Nein	164(100%)	284(98,6%)	
Z.n. Frühgeburt			
Ja	0(0%)	3(1%)	0,190
Nein	158(100%)	291(99%)	
Z.n. Abort			
Ja	6(3,7%)	11(3,8%)	0,931
Nein	158(96,3%)	277(96,2%)	
Psychische Belastung/ Erkrankung			
Ja	4(2,4%)	6(2,1%)	0,805
Nein	160(97,6%)	282(97,9%)	
Z.n. anderen Uterusoperationen <sup>18</sup>			
Ja	6(3,7%)	6(2,1%)	0,317
Nein	158(96,3%)	282(97,9%)	
PoNRDS extern erfolgt <sup>19</sup>			
Ja	12(7,4%)	42(14,7%)	<b>0,022</b>
Nein	151(92,6%)	244(85,3%)	

\*\*Angewandter Test: Kreuztabelle mit Pearson Chiquadrat-Test mit 2-seitiger asymptotischer Signifikanz

Tabelle 4: PoNRDS korrekt verabreicht-Nominale Variablen

Nach durchgeführten  $\chi^2$ - Tests ergaben die nominalen Variablen IUGR, andere akute Erkrankungen der Schwangeren, Zervikale Insuffizienz, Präeklampsie, Plazenta Praevia, RDS extern erfolgt signifikante Unterschiede bezüglich einer im korrekten Zeitintervall verabreichten PoNRDS (vgl. Tabelle 4).

<sup>18</sup> Konisation, Myomenukleation

<sup>19</sup> Beginn der PoNRDS in einem externen Krankenhaus, außerhalb der Frauenklinik der Uniklinik Köln

Die Variablen Präeklampsie, IUGR, Zervikale Insuffizienz, PoNRDS extern und akute Erkrankungen der Schwangeren wiesen eine Gruppengröße von mindestens 25 Fällen auf und wurden anschließend in eine binäre univariable logistische Regressionsanalyse überführt.

**Tabellarische Übersicht zur univariablen binären logistischen Regression mit der abhängigen Variablen „PoNRDS korrekt verabreicht“**

Unabhängige Variable	Regressionskoeff.	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall		Nagelkerkes $R^2$	Effektstärke Nach Cohen
				unterer Wert	oberer Wert		
Präeklampsie	0,775	<b>0,004</b>	2,171	1,285	3,666	0,025	Schwacher Effekt
IUGR	0,529	<b>0,029</b>	1,697	1,055	2,731	0,014	Kein Effekt
Zervikale Insuffizienz	-0,868	<b>0,004</b>	0,420	0,233	0,757	0,028	Schwacher Effekt
RDS extern erfolgt	-0,773	<b>0,024</b>	0,462	0,236	0,905	0,017	Schwacher Effekt
Andere akute Erkrankungen der Schwangeren	0,734	<b>0,031</b>	2,083	1,068	4,064	0,014	Kein Effekt

*Tabelle 5: Univariable logistische Regressionsanalyse zur korrekt verabreichten PoNRDS*

Nach Einschluss in die univariable binäre logistische Regression, zeigten die Präeklampsie, die IUGR<sup>20</sup> und andere akute Erkrankungen der Schwangeren<sup>21</sup> einen positiven Einfluss auf das Timing der PoNRDS (vgl. Tabelle 5). Die relative Wahrscheinlichkeit für ein optimales Timing stieg bei „Präeklampsie“ um 117 % an ( $\text{Exp}(B)2,171-1=1,171$ ) im Vergleich zu Patientinnen ohne Präeklampsie (vgl. Abbildung 15). Die niedrige bis nicht vorhandene Effektstärke nach Cohen deutet auf eine geringe Modellgüte hin (vgl. Tabelle 5).

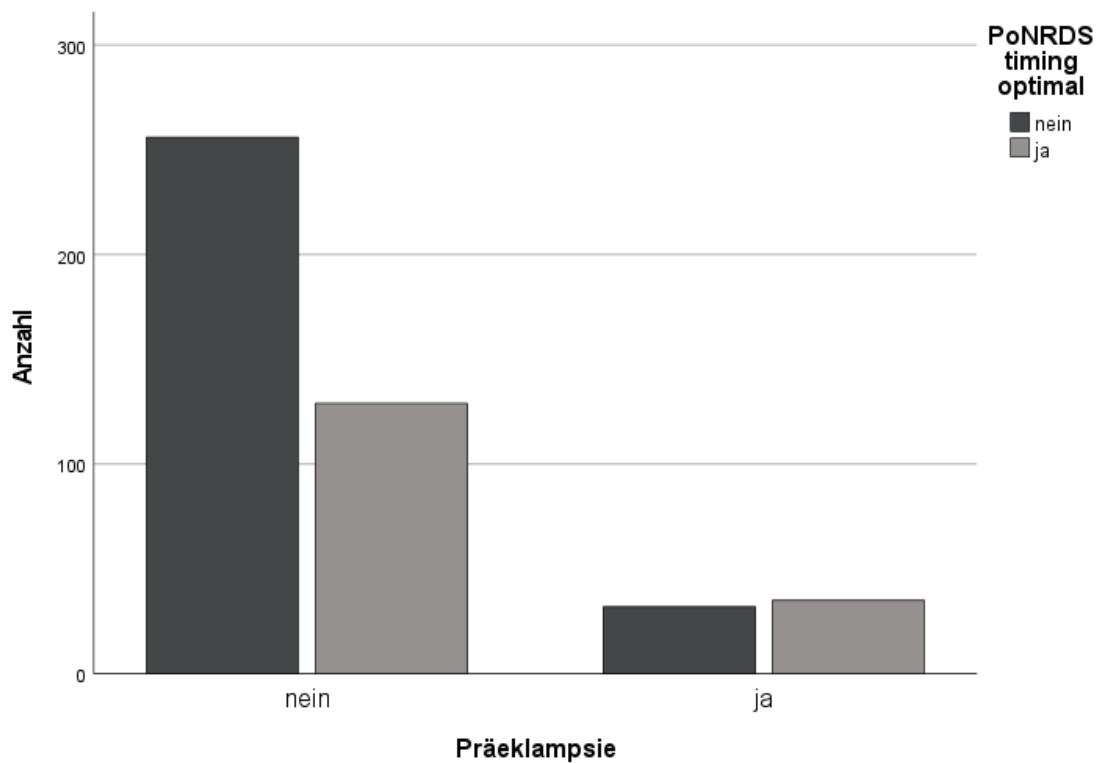


Abbildung 15: PoNRDS-Timing bei Präeklampsie

<sup>20</sup> IUGR: Intrauterine Growth Retardation

<sup>21</sup> Andere akute Erkrankungen der Schwangeren: Mammakarzinom, Zervixkarzinom, T-Zell-Lymphom, Akute Leukämie, Mediastinaltumor mit kardiopulmonaler Dekompensation, Akut-Chronisches Nierenversagen, Z.n. Magenbypass (mit/ohne Z.n. Hohlorganperforation), V.a. Marfansyndrom mit Aortenaneurysma, Herzerkrankung mit Ödemen o. Dyspnoe, Herzkatheter notwendig, WPW-Syndrom, AV Block II. Grades, akute intermittierende Porphyrrie der Mutter, Infektprophylaxe bei spezifischer mütterlicher Infektion (Appendizitis und Laparotomie mit Abszessräumung), Auffällige Laborparameter der Mutter: Hyponatriämie, Hyperbilirubinämie (z.B. 16mg/dl), steigende Infektparameter z.B. Gestationsdiabetes



Die relative Wahrscheinlichkeit eines optimalen Timings erhöhte sich bei der IUGR um 70 % ( $\text{Exp}(B)1,697-1=0,697$ ) im Vergleich zu Patientinnen ohne einer IUGR (vgl. Abbildung 16).

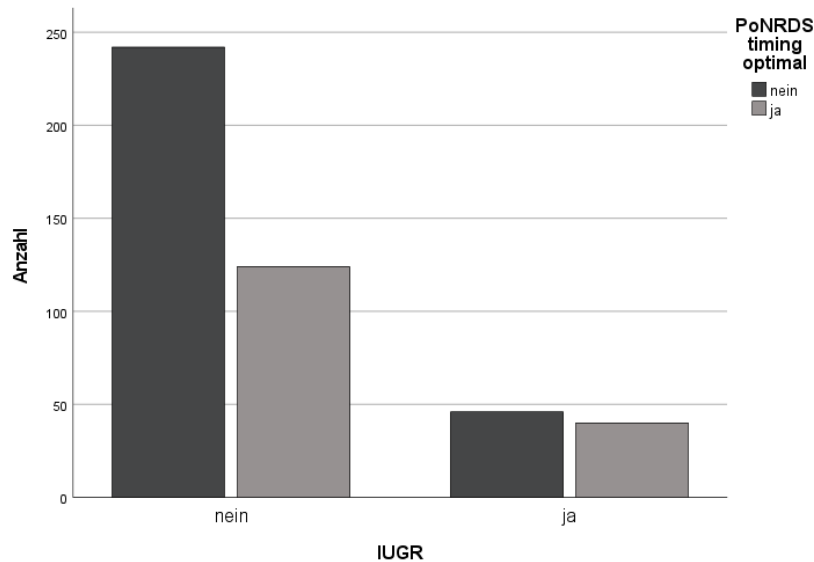


Abbildung 16: PoNRDS-Timing bei IUGR

Die relative Wahrscheinlichkeit eines optimalen Timings der PoNRDS bei Vorliegen einer „anderen akuten Erkrankung der Mutter“ lag um 108 % höher ( $\text{Exp}(B)2,083-1=1,083$ ), im Vergleich zu Patientinnen, die dieses Kriterium nicht erfüllten (vgl. Abbildung 17).

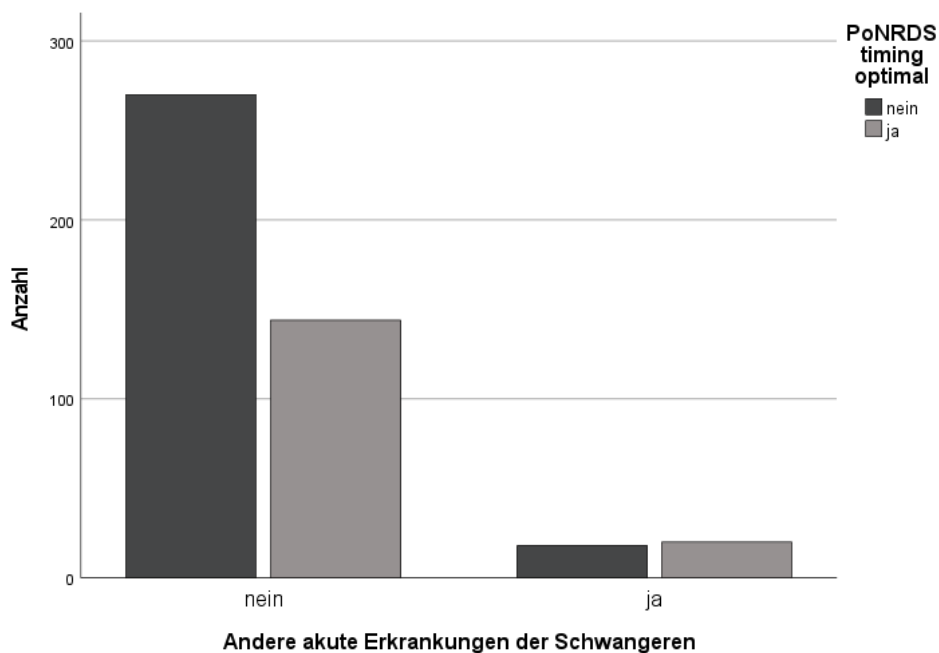


Abbildung 17: PoNRDS-Timing bei anderer akuter Erkrankung der Schwangeren

Bei externem Beginn der PoNRDS (in einem externen Krankenhaus außerhalb der Uniklinik Köln) sank die relative Wahrscheinlichkeit eines optimalen Timings um 54 % ( $\text{Exp}(B)0,462-1=-0,538$ ) im Vergleich zum klinikinternen Beginn (vgl. Abbildung 18).

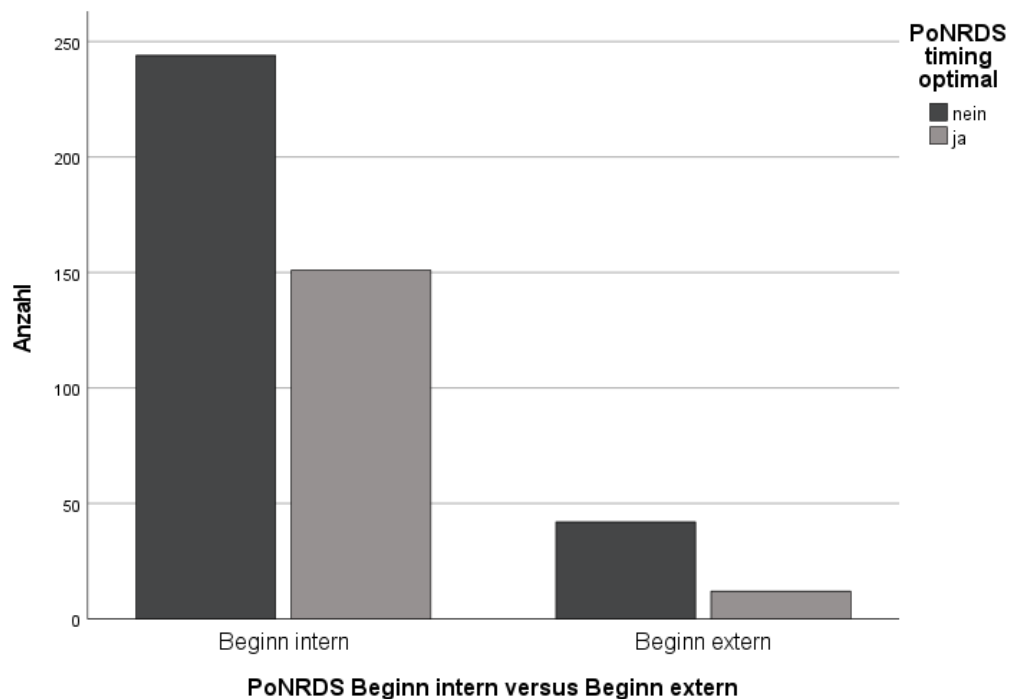


Abbildung 18: PoNRDS-Timing bei internem versus externem PoNRDS-Beginn

Die relative Wahrscheinlichkeit eines optimalen Timings der PoNRDS nahm bei der „Zervikalen Insuffizienz“ um 58 % ( $\text{Exp}(B)0,420-1=-0,580$ ) ab, verglichen mit Patientinnen, für die dieses Kriterium nicht zutraf (vgl. Abbildung 19).

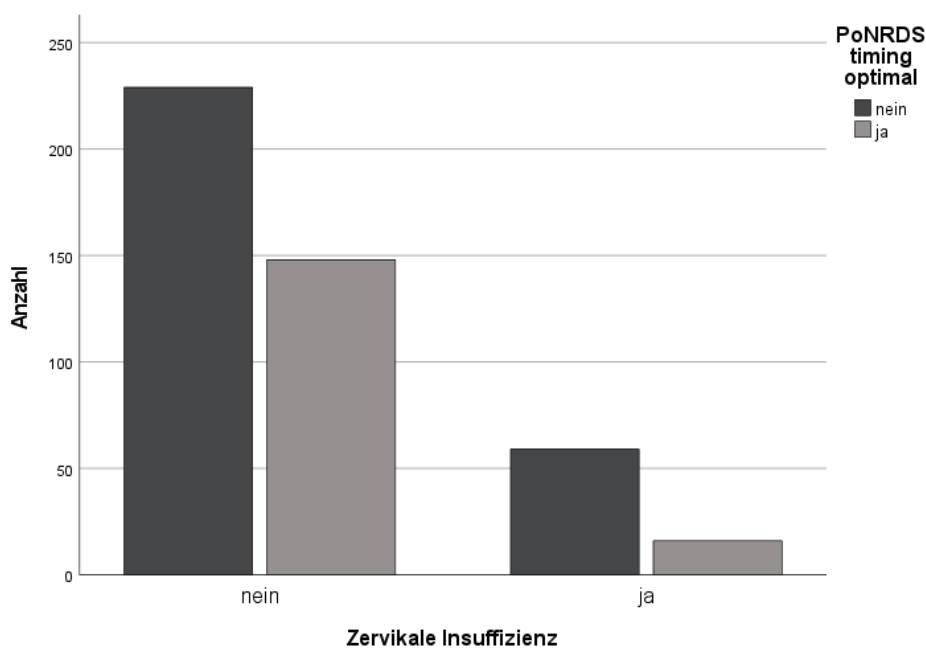


Abbildung 19: PoNRDS-Timing bei zervikaler Insuffizienz

Nach Einschluss der 5 genannten Variablen (Präeklampsie, Zervikale Insuffizienz, IUGR, PoNRDS extern und „andere akute Erkrankungen der Schwangeren“) in eine multivariable binäre logistische Regression verblieben nur „andere akute Erkrankungen der Schwangeren“ ( $p=0,023$ ), die Zervixinsuffizienz ( $p=0,018$ ) und die Präeklampsie ( $p=0,030$ ) signifikant. Die Variablen IUGR ( $p=0,171$ ) und PoNRDS extern ( $p=0,054$ ) waren nicht mehr signifikant (Vgl. Tabelle 11).

#### 4.6 Zusammenhang zwischen den nominalen Variablen und einer zu früh verabreichten PoNRDS

*n*=166

<b>Nominale Variablen</b>	PoNRDS zu früh	PoNRDS nicht zu früh	<i>P</i> -Wert**
Eigenschaften	<i>n</i> =166	<i>n</i> =286	
Absolute Häufigkeiten (Prozentuale Häufigkeiten)			
<b>PoNRDS extern erfolgt</b>			
Ja	28(17,1%)	26(9,1%)	<b>0,013</b>
Nein	136(82,9%)	259(90,9%)	
<b>IUGR</b>			
Ja	19(11,4%)	67(23,4%)	<b>0,002</b>
Nein	147(88,6%)	219(76,6%)	
<b>Plazenta praevia</b>			
Ja	16(9,6%)	4(1,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Nein	150(90,4%)	282(98,6%)	
<b>Zervikale Insuffizienz</b>			
Ja	16(9,6%)	4(1,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Nein	150(90,4%)	282(98,6%)	
<b>Kindliche Fehlbildungen</b>			
Ja	13(7,8%)	10(3,5%)	<b>0,043</b>
Nein	153(92,2%)	276(96,5%)	
<b>Z.n. Invasiver Maßnahme</b>			
Ja	15(91%)	9(96,9%)	<b>0,007</b>
Nein	151(63,1%)	277(81,2%)	
<b>Pathologisches Hydramnion</b>			
Ja	13(7,8%)	5(1,7%)	<b>0,001</b>
Nein	153(92,2%)	281(98,3%)	
<b>Präeklampsie</b>			
Ja	10(6%)	57(19,9%)	<b>&lt;0,001</b>
Nein	156(94%)	229(80,1%)	

Tabelle 6: PoNRDS zu früh verabreicht-Nominale Variablen

Nach durchgeführten  $Chi^2$ - Tests ergaben die Variablen „PoNRDS intern/extern begonnen“, „IUGR“, „Plazenta Praevia“, „Zervikale Insuffizienz“, „Kindliche Fehlbildungen“, „Zustand nach Invasiven Maßnahmen“, Pathologisches Hydramnion“ und „Präeklampsie“ signifikante Unterschiede bezüglich einer zu früh verabreichten PoNRDS (vgl. Tabelle 6). Für die Variablen PoNRDS extern erfolgt, IUGR, zervikale Insuffizienz und Präeklampsie lag eine Gruppengröße von mindestens 25 Fällen vor, weshalb eine binäre univariable logistische Regressionsanalyse angeschlossen wurde.

**Tabellarische Übersicht zur univariablen binären logistischen Regression mit der abhängigen Variablen „PoNRDS zu früh verabreicht“**

Unabhängige Variable	Regressionskoeff.	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall		Nagelkerkes $R^2$	Effekstärke nach Cohen
				unterer Wert	oberer Wert		
PoNRDS extern erfolgt	0,718	<b>0,014</b>	2,051	1,157	3,636	0,018	Schwacher Effekt
IUGR	-0,862	<b>0,002</b>	0,422	0,244	0,733	0,031	Schwacher Effekt
Zervikale Insuffizienz	1,155	<b>&lt;0,001</b>	3,174	1,906	5,285	0,060	Schwacher Effekt
Präeklampsie	-1,357	<b>&lt;0,001</b>	0,258	0,128	0,520	0,054	Schwacher Effekt

*Tabelle 7: Univariable, logistische Regressionsanalyse der zu früh verabreichten PoNRDS*

Die univariable logistische Regressionsanalyse ergab für alle oben genannten Variablen signifikante Zusammenhänge mit einer zu früh verabreichten PoNRDS. Die niedrige Effektstärke nach Cohen lässt eine geringe Modellgüte vermuten (vgl. Tabelle 7).

Wurde die PoNRDS extern begonnen“ so ergab sich ein um 105 % erhöhtes Risiko für eine zu früh verabreichte PoNRDS ( $\text{Exp}(B)2,051-1=1,051$ ) verglichen mit einem klinikinternen Beginn (vgl. Abbildung 20).

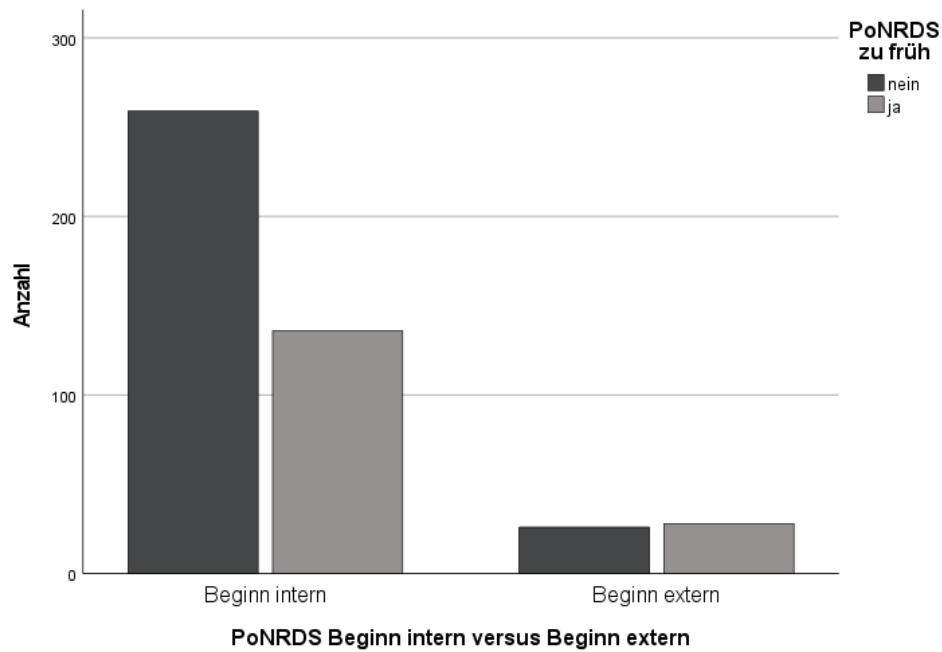


Abbildung 20: Zu früh verabreichte PoNRDS aufgeschlüsselt nach internem versus externem Beginn

Das Vorliegen einer Zervikalen Insuffizienz ergab ein 217 % erhöhtes Risiko einer zu früh verabreichten PoNRDS ( $\text{Exp}(B)=3,174-1=2,174$ ), verglichen mit Frauen ohne Zervikaler Insuffizienz (vgl. Abbildung 21).

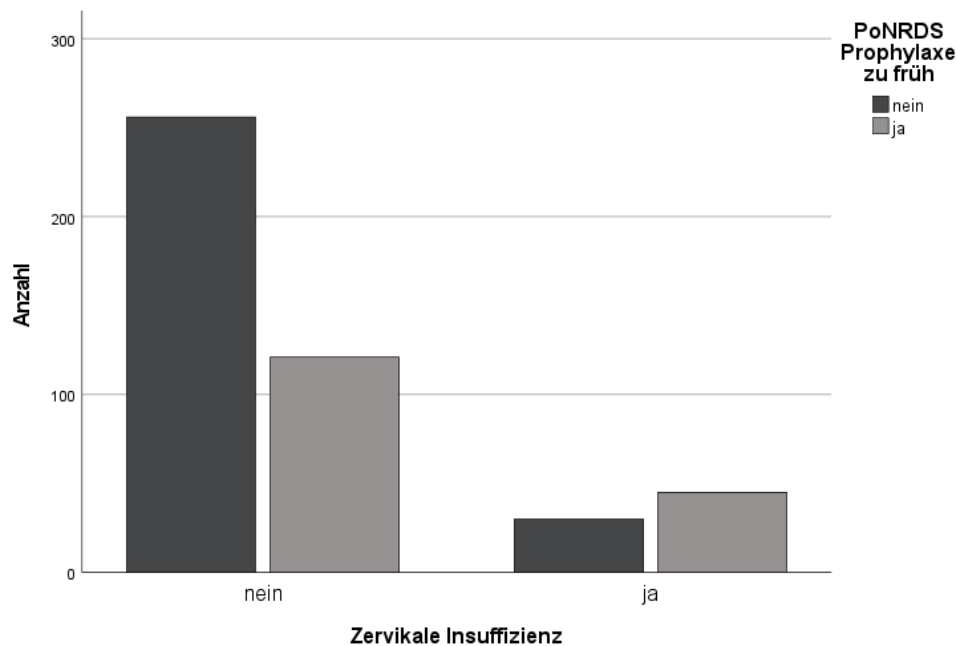


Abbildung 21: Zu frühe PoNRDS bei zervikaler Insuffizienz

Für die Präeklampsie und die IUGR zeigten sich negative, signifikante Zusammenhänge. Bei den Frauen mit Präeklampsie sank die relative Wahrscheinlichkeit um 74 % eine zu früh verabreicht PoNRDS Gabe zu erhalten ( $\text{Exp}(B) 0,258-1=-0,742$ ), verglichen mit Patientinnen ohne eine Präeklampsie.

Bei der IUGR sank die relative Wahrscheinlichkeit einer zu früh verabreichten ACS-Gabe um 58 % ( $\text{Exp}(B) 0,422-1=-0,578$ ), im Vergleich zu Patientinnen ohne IUGR. Dies lässt sich vor dem Hintergrund erklären, dass für die Präeklampsie und die IUGR jeweils eine oben dargelegte höhere Wahrscheinlichkeit für ein optimales Timing vorlag.

Der Einschluss der oben analysierten Variablen Präeklampsie, IUGR, zervikale Insuffizienz und „PoNRDS extern erfolgt“ in eine multivariable, binäre logistische Regressionsanalyse ergab signifikante Ergebnisse für die Variablen Präeklampsie ( $p=0,004$ ), Zervikale Insuffizienz ( $p<0,001$ ) und RDS extern erfolgt ( $p=0,021$ ). Die IUGR ( $p=0,051$ ) blieb nicht signifikant (vgl. Tabelle 12).



#### 4.7 Zusammenhang zwischen den nominalen Variablen und einer zu spät verabreichten PoNRDS

*n*=122

Nominale Variablen	PoNRDS zu spät	nicht zu spät	P-Wert**
Eigenschaften	<i>n</i> =122	<i>n</i> =330	
Absolute Häufigkeiten (Prozentuale Häufigkeiten)			
<hr/>			
Alter der Schwangeren >35 nominal			
Ja	37(30,3%)	136(41,2%)	<b>0,035</b>
Nein	85(69,7%)	194(58,8%)	
<hr/>			
Vorzeitige Wehentätigkeit			
Ja	45(36,9%)	62(18,8%)	<b>&lt;0,001</b>
Nein	77(63,1%)	268(81,2%)	
<hr/>			
Vorzeitige Plazentalösung			
Ja	6(4,9%)	2(0,6%)	<b>0,002</b>
Nein	116(95,1%)	328(99,4%)	
<hr/>			
Amnioninfektionssyndrom			
Ja	1(0,8%)	21(6,4%)	<b>0,015</b>
Nein	121(99,2%)	309(93,6%)	
<hr/>			
Plazenta Praevia			
Ja	1(0,8%)	19(5,8%)	<b>0,023</b>
Nein	121(99,2%)	311(94,2%)	

*Tabelle 8: PoNRDS zu spät verabreicht-Nominale Variablen*

Durch Kreuztabellen und Chi-Quadrat Tests mit den untersuchten nominalen Variablen und der abhängigen Variablen „PoNRDS zu spät erfolgt“, konnten signifikante Unterschiede für die Variablen „Plazenta praevia“, „vorzeitige Wehen“, „Vorzeitige Plazentalösung“, „Amnioninfektionssyndrom“, sowie das „Alter der Schwangeren über 35 Jahren“ aufgedeckt werden (vgl. Tabelle 8). Für die Variablen „vorzeitige Wehen“ und „Alter der Schwangeren > 35 Jahre“ lag eine Fallzahl von mindestens 25 Fällen vor und somit wurden diese einer logistischen Regressionsanalyse überführt.

**Tabellarische Übersicht zur univariablen binären logistischen Regression mit der abhängigen Variable „PoNRDS zu spät verabreicht“**

Unabhängige Variable	Regressionskoeff.	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall		Nagelkerkes $R^2$	Effektstärke Nach Cohen
				unterer Wert	oberer Wert		
Methode jeweils = Einschluss							
Vorzeitige Wehen	0,927	<0,001	2,526	1,285	4,001	0,048	Schwacher Effekt
Alter der Schwangeren							
>35 Jahre	-0,477	0,035	0,621	0,398	0,968	0,015	Schwacher Effekt

*Tabelle 9: Univariable logistische Regressionsanalyse zu den zu spät verabreichten PoNRDS*

Nach Einschluss in die univariable logistische Regression zeigte sich bei Vorliegen vorzeitiger Wehen ein signifikanter Zusammenhang mit einer zu spät verabreichten PoNRDS; Die relative Wahrscheinlichkeit für eine zu spät verabreichte PoNRDS-Gabe stieg demnach um das 1,5-fache ( $\text{Exp}(B)2,526-1=1,53$ ) an, verglichen mit Schwangeren ohne vorzeitige Wehen. Für Schwangere ab 35 Jahren zeigte sich ein negativer Zusammenhang. Für sie sank das relative Risiko einer zu späten Verabreichung der PoNRDS um 38 % ( $\text{Exp}(B)0,621-1=-0,379$ ), verglichen mit Schwangeren unter 35 Jahren (vgl. Tabelle 9). In der Auswertung aller verabreichten PoNRDS-Gaben hatte dies jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das gesamte Zeit-Management. Die niedrige Effektstärke nach Cohen deutet auf ein geringe Modellgüte hin (vgl. Tabelle 9).

Nach Einschluss dieser beiden Variablen „Vorzeitige Wehen“ und „Alter der Schwangeren >35 Jahre“ ( $p=0,084$ ) in eine multivariable, binäre logistische Regression, blieb nur die vorzeitige Wehentätigkeit signifikant ( $p<0,001$ ; vgl. Tabelle 13).

Vorzeitige Wehen waren somit der stärkste Faktor für eine zu spät verabreichte PoNRDS im Vergleich zu den schwangeren Frauen, welche dieses Kriterium nicht erfüllten (vgl. Abbildung 22).

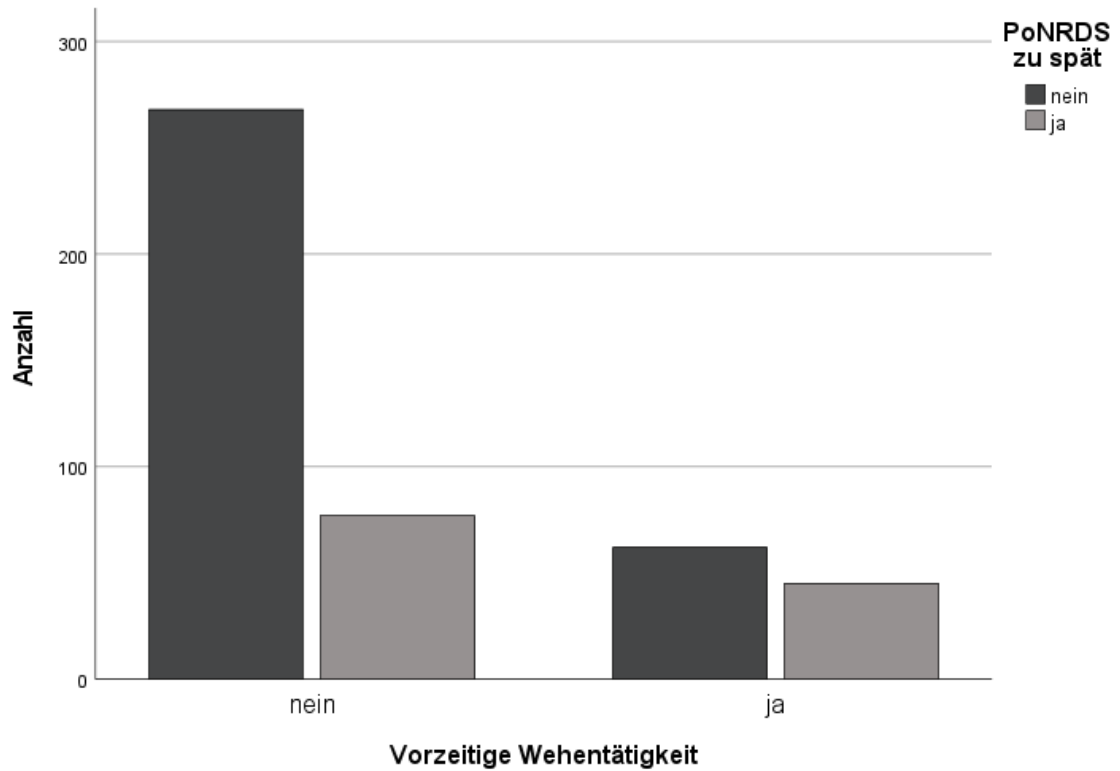


Abbildung 22: Zu späte PoNRDS bei vorzeitigen Wehen

## 5. Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Mit der retrospektiven Datenanalyse zur Evaluation der Entscheidungsfindung für die Durchführung der PoNRDS bei drohender Frühgeburtlichkeit an der Frauenklinik der Uniklinik Köln konnte die Einhaltung eines leitliniengerechten Zeitrahmens der PoNRDS überprüft werden. Des Weiteren konnte die Abhängigkeit des Timings von bestimmten Indikationen innerhalb der Entscheidungsfindung für eine PoNRDS analysiert werden.

Insgesamt liegen für diese Untersuchung deskriptive Daten von 452 Schwangeren mit stattgehabter Frühgeburt von Oktober 2017 bis Dezember 2020 vor. Von den häufigsten Indikationen stellten sich einige nach der binären logistischen Regressionsanalyse als statistisch signifikant bezüglich eines Einflusses auf das Timing der PoNRDS heraus. Es wurde zudem eine weitere Subanalyse des Nicht-optimalen-Timings der PoNRDS bezüglich einer „zu früh“ (länger als sieben Tage vor der Geburt) oder „zu spät“ (Geburt folgte weniger als 24h nach der zweiten Gabe) erfolgten Gabe vorgenommen. Die zu spät verabreichten Rescue-Gaben (Abstand von Rescue bis zur Geburt <24h) wurden gesondert deskriptiv untersucht.

Insgesamt war in 164 (36,3 %) der 452 Fälle das Timing der PoNRDS optimal, in 288 Fällen (63,7 %) war dies nicht erzielt worden. Von diesen nicht-optimalen Gaben erfolgten diese in 122 (27 %) „zu spät“ und in 166 Fällen (36,7%) „zu früh“. Nach der binären univariablen logistischen Regression mit der abhängigen Variable „PoNRDS-Timing optimal/nicht optimal“ haben sich folgende 5 unabhängige Variablen als signifikant herausgestellt:

Indikation für PoNRDS	Zusammenhang	Asymptotische Signifikanz <sup>22</sup>
Präeklampsie	positiv	<b>0,004</b>
IUGR	positiv	<b>0,029</b>
Andere akute Erkrankung der Schwangeren	positiv	<b>0,031</b>
Zervikale Insuffizienz	negativ	<b>0,004</b>
Beginn der PoNRDS extern	negativ	<b>0,024</b>

*Tabelle 10: Hauptergebnisse nach binärer univariabler logistischer Regressionsanalyse*

<sup>22</sup> Das Signifikanzniveau beträgt ,050

Eine Präeklampsie, eine intrauterine Growth Retardation und akute Erkrankungen der Schwangeren hatten einen positiven Einfluss auf das korrekte Timing der PoNRDS. Lag eines dieser Kriterien vor, so erfolgte die Geburt wahrscheinlicher frühestens 48h und innerhalb von sieben Tagen nach der ersten Medikamentengabe, als wenn dies nicht der Fall war (vgl. Tabelle 10).

Die relative Wahrscheinlichkeit ein optimales Timing der PoNRDS zu erreichen, sank signifikant bei der „zervikalen Insuffizienz“ und bei „externem Beginn“ der PoNRDS. Für diese beiden Indikatoren wurde außerdem ein signifikanter Zusammenhang mit einer zu frühen PoNRDS nachgewiesen (vgl. Tabelle 10).

Für die vorzeitige Wehentätigkeit wurde ein signifikanter Zusammenhang mit einer zu spät verabreichten PoNRDS gezeigt. Vorzeitige Wehen waren der stärkste Prädiktor für eine zu spät verabreichte PoNRDS-Gabe im Vergleich zu den schwangeren Frauen, die dieses Kriterium nicht erfüllten (vgl. Tabelle 10).

Von den auswertbaren 34 Rescue-Gaben wurden 44 % in der geforderten Zeit gegeben. 6 % wurden deutlich zu früh und 50 % zu spät verabreicht (Abstand von Rescue bis zur Geburt <24h). Hier ergab der Median von der Aufnahme der Patientin bis zur Rescue-Gabe 19 Tage.

## **5.2 Diskussion der Methoden**

### **5.2.1. Limitationen und Stärken der retrospektiven Datenanalyse**

Die Qualität der vorangegangenen Dokumentationen und Lesbarkeit der Akteneinträge unterschiedlicher Personen stellen Limitationen bei der retrospektiven Auswertung der Daten dar. Eine mangelnde Homogenität bei der Anwendung von Diagnosekriterien kann zu Verzerrungen der Ergebnisse führen.

Um den Einfluss der genannten Probleme der retrospektiven Arbeit auf die statistische Auswertung zu minimieren, wurde eine Beratung durch eine Statistikerin der Uniklinik Köln vorgenommen.

Zu Beginn der Studie wurde eine Fallzahl von mindestens 300 Fällen festgelegt, um eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Ursachen der Frühgeburt zu erreichen. Im Verlauf wurde das Untersuchungskollektiv auf 490 Frauen und deren Frühgeburten ausgeweitet. Dies ermöglichte validere Aussagen zur Indikationsverteilung und zum Management der PoNRDS.

Es wurde eine zusätzliche Unterteilung der zeitlich nicht optimalen PoNRDS in „zu frühe“ und „zu späte“ Gaben vorgenommen. So konnte die Frage beantwortet werden, welche Indikationen im Zusammenhang mit einer zu frühen oder zu späten ACS-Gabe standen. Indikationen für eine PoNRDS die seltener als in 25 Fällen dokumentiert waren, wurden von der logistischen Regressionsanalyse ausgeschlossen. Die zu einer Frühgeburt führenden Risiken und Leitsymptome traten häufig gemeinsam auf. Um eine Korrelation oder Interaktion zwischen den Variablen zu erkennen, wurde nach einer univariablen logistischen Regressionsanalyse mit den verbliebenen signifikanten Variablen eine multivariable, binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Andere akute Erkrankungen der Schwangeren, eine Zervixinsuffizienz und eine Präeklampsie stellten sich weiterhin als signifikant im Zusammenhang mit einer im optimalen Zeitintervall durchgeführten PoNRDS heraus (vgl Tabelle 11).



Variablen	Regressionskoeffizient	Sig. <sup>23</sup>	Exp(B)	95% Konfidenzintervall
Präeklampsie	0,601	0,030	1,824	1,058-3,143
IUGR	0,350	0,171	1,419	0,860-2,341
Zervikale Insuffizienz	-0,738	0,018	0,478	0,259-0,881
PoNRDS extern	-0,674	0,054	0,510	0,257-1,012
Andere akute Erkrankungen der Schwangeren	0,797	0,023	2,218	1,114-4,415

*Tabelle 11: Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionsanalyse der korrekt erfolgten PoNRDS*

Demnach lässt sich bezüglich der korrekt verabreichten PoNRDS eine mögliche Korrelation oder Interaktion zwischen denen in der univariablen logistischen Regressionsanalyse als signifikant, jedoch in der multivariablen Regressionsanalyse als nicht mehr signifikant erwiesenen Variablen IUGR und extern erfolgten PoNRDS nicht ausschließen.

Im Zusammenhang mit einer zu frühen PoNRDS verblieben nach Einschluss in eine multivariable, binäre logistische Regressionsanalyse die Variablen Präeklampsie, Zervikale Insuffizienz und extern erfolgten PoNRDS, signifikant. Die IUGR hingegen blieb nicht signifikant und lässt eine mögliche Korrelation mit anderen Variablen nicht ausschließen (vgl. Tabelle 12).

Variable	Regressionskoeffizient	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall
PoNRDS extern	0,700	0,021	2,013	1,112-3,645
IUGR	-0,573	0,051	0,564	0,317-1,002
Zervikale Insuffizienz	0,963	<0,001	2,620	1,544-4,444
Präeklampsie	-1,045	0,004	0,352	0,171-0,721

*Tabelle 12: Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionsanalyse der zu früh erfolgten PoNRDS*

<sup>23</sup> Das Signifikanzniveau beträgt ,050

Im Zusammenhang mit den zu spät verabreichten PONRDS blieb die multivariable, logistische Regressionsanalyse nur für die vorzeitige Wehentätigkeit im Zusammenhang mit einer zu späten PoNRDS signifikant.

Das Alter der Schwangeren > 35 Jahre stellte sich als nicht mehr signifikant heraus und lässt auch hier Korrelationen mit anderen Einflussgrößen nicht ausschließen (vgl. Tabelle 13).

Variable	Regressionskoeffizient	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall
Vorzeitige Wehen	0,886	<0,001	2,425	1,526-3,853
Alter der Schwangeren >35 Jahre	-0,399	0,084	0,671	0,427-1,055

*Tabelle 13: Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionsanalyse der zu spät erfolgten PoNRDS*

Eine mögliche Ursache für die insgesamt nur geringe Modellgüte der univariablen logistischen Regressionen dieser Arbeit (vgl. Tabellen 5,7 und 9) könnte darin liegen, dass die betrachteten Einflussfaktoren trotz dem recht großen Patientenkollektiv jeweils nur bei einer verhältnismäßig geringen Anzahl des Gesamtkollektivs vorlagen. Dies könnte zu einer schlechteren Einschätzung des Modells geführt haben, als wenn die verschiedenen Gruppen gleichgroß und in ihrer Anzahl noch höher besetzt gewesen wären. Des Weiteren wurden weitere unbekanntere potentielle Einflussgrößen möglicherweise nicht untersucht.

Zum weiteren methodischen Vorgehen lässt sich eine Studie von Edelman et al. erwähnen, laut der über 25% der Schwangeren nach ACS Exposition ihr Kind termingerecht zur Welt bringen.<sup>74</sup> In der vorliegenden Studie wurden allerdings nur tatsächliche Frühgeburten eingeschlossen, somit wurde eine Auswertung der PoNRDS von termingerecht Geborenen nicht miterfasst. Hierfür wurde eine Orientierung an vorangegangenen Studien vorgenommen, welche eine ähnliche Einteilung gewählt hatten.<sup>9,10</sup>

Mehrlingsgeburten wurden in die Analyse eingeschlossen, ohne jedoch signifikante Unterschiede zu der Situation von Einlingsgeburten nachzuweisen. Dies geschah im Gegensatz zu der sekundären Analyse zweier Multicenter-Studien von Battarbee et al. aus dem Jahr 2020, welche Mehrlinge grundsätzlich von der Datenerfassung ausschloss.<sup>9</sup>

Im Vergleich zu anderen Arbeiten zu diesem Thema wie zum Beispiel von Adams et al. fällt auf, dass in der vorliegenden Studie das optimale Timing mit einer Mindestzeitspanne von 24 Stunden zwischen der zweiten ACS-Gabe bis zur Geburt strenger definiert war.<sup>70</sup> In der Studie von Adams et al war das Kriterium des optimalen Timings bereits erfüllt, wenn die Geburt sich innerhalb 7 Tagen nach ACS-Gabe ereignete.<sup>70</sup> In der vorliegenden Arbeit wurden strengere Kriterien gewählt, da diese in vorigen Studien mit dem geringsten Auftreten eines NRDS assoziiert waren.<sup>9</sup> Aus demselben Grund wurden nur einfach erfolgte ACS-Gaben als „nicht optimal“ ausgewertet, sodass mit dieser Herangehensweise insgesamt weniger Fälle den Kriterien eines optimalen Timings entsprechen.

## **5.3 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.3.1. Einordnung und Interpretation der Ergebnisse vor dem Hintergrund bereits durchgeführter Studien zur Durchführung der PoNRDS**

Das NRDS stellt noch immer den wichtigsten Mortalitätsfaktor für Frühgeborene dar. Aufgrund dessen sollten weitere Faktoren identifiziert werden, die zum einen das Timing für eine optimale Lungenreifeinduktion begünstigen oder zum anderen häufig mit einer zu frühen Gabe korrelieren, um das Outcome der Frühgeborenen zu optimieren.<sup>75</sup>

Die Notwendigkeit objektiver Indikationskriterien wird umso deutlicher, wenn man die Studien zu Indikationen der PONRDS betrachtet. Eine sekundäre Analyse von Battarbee et al von 2020, welche 2259 Geburten in die Untersuchung einschloss,

zeigte ein signifikant selteneres Auftreten von NRDS bei Geburten zwei bis sieben Tage nach der ersten ACS-Gabe, verglichen mit längeren und kürzeren Intervallen.

Im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit wurden nur Einlings-Geburten vor der abgeschlossenen 34. SSW und ohne stattgefundenen Rescue-Zyklus eingeschlossen. In der vorliegenden Untersuchung wurden alle Frühgeburten vor der 37. SSW eingeschlossen. Ebenso wurden Mehrlingsgeburten wie auch Rescue-Gaben eingeschlossen. In beiden Auswertungen gingen akute Frühgeburtsbestrebungen signifikant häufiger mit einer zu späten ACS-Gabe einher.<sup>9</sup>

In der erwähnten Studie von Battarbee et al. korrelierte ein vorzeitiger Blasensprung zudem häufig mit weiteren Indikationen für eine Frühgeburt.<sup>9</sup> Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in der vorliegenden Untersuchung. Dies ist nicht verwunderlich, da der vorzeitige Blasensprung bei circa 3 % aller Schwangerschaften eintritt und somit zu den häufigeren Indikationen einer Frühgeburt zählt.<sup>76</sup>

Boesveld et al. stellten in einer retrospektiven Kohortenstudie an 984 Frauen mit dem Risiko einer vorzeitigen Geburt, fest, dass sich das Zeitintervall von der ACS-Gabe bis zur Geburt je nach Grund für die Durchführung der PoNRDS unterscheidet. 45,4 % der Frauen gebären innerhalb von sieben Tagen nach der ACS-Gabe, wobei hier kein Mindestabstand vorgegeben war. Bei dem Hauptanteil (61 %) lag eine maternale Indikation zur Applikation einer PoNRDS vor. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen akuten maternalen Indikationen und einem optimalen Timing der PoNRDS festgestellt. In der Studie von Boesveld et al. wurde ein Zusammenhang zwischen einem vaginalen Blutverlust vor der Geburt und einer zu frühen Applikation von ACS beobachtet. Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit wurden nur Frauen zwischen der 24.(+0) und 34. (+0) Schwangerschaftswoche in die Auswertung eingeschlossen.<sup>10</sup>

In einer Kohortenstudie von Levin et al. in welcher 589 Patientinnen vor der Geburt ACS erhalten hatten, geschah dies nur bei 40 % der Fälle im optimalen Zeitintervall. Eine verkürzte Zervixlänge und eine beginnende Muttermundseröffnung standen signifikant häufiger im Zusammenhang mit einem Nicht-optimalen Timing.<sup>77</sup> Auch die vorliegende Arbeit wies bei einer Zervixinsuffizienz signifikant häufiger eine zu frühe ACS-Applikation nach.

Einen signifikanten Zusammenhang mit einem optimalen Timing beschrieben Levin et al. bei Schwangeren mit Gestationshypertonie.<sup>77</sup> Auch in der vorliegenden Studie trat dies im Rahmen akuter mütterlicher Erkrankungen und bei Auftreten einer Präeklampsie ein, möglicherweise da es sich in diesen Fällen zumeist um medizinisch indizierte Frühgeburten handelt. Laut der Forschungsgruppe von Adams et al. ist ein

Drittel aller Frühgeburten medizinisch indiziert und somit generell besser vorhersagbar.<sup>70</sup>

Die retrospektive Kohortenstudie von Adams et al. untersuchte 193 Frauen am Winthrop University Hospital von Mineola dahingehend, welche Indikation bei medizinisch indizierten Frühgeburten das beste Timing der ACS erzielten. Insgesamt gebaren 48 % der Frauen innerhalb von sieben Tagen nach ACS-Gabe.<sup>70</sup> Jedoch wurde im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit nicht der Mindestabstand von 24 Stunden zwischen der zweiten ACS-Gabe und der Geburt als Kriterium für ein optimales Timing festgelegt. Das Kriterium des optimalen Timings konnte somit in der Studie von Adams et al. leichter erfüllt werden und kann möglicherweise zum Teil das bessere Ergebnis, verglichen mit der vorliegenden Untersuchung, erklären. Gemeinsam war der vorliegenden Untersuchung und der Studie von Adams et al., dass Frauen signifikant häufiger im optimalen Zeitabstand nach ACS, bei Vorliegen maternaler Indikationen wie Plazenta Praevia und Präeklampsie, gebaren.<sup>70</sup>

Bei einer diagnostizierten IUGR hingegen fiel das Timing signifikant schlechter aus.<sup>70</sup> Dieses Ergebnis unterscheidet sich grundlegend von der Analyse in der vorliegenden Arbeit, da die Indikation IUGR an der Frauenklinik Köln signifikant mit einem optimalen Timing der ACS assoziiert war. Eine mögliche Korrelation zwischen der IUGR und anderen Variablen konnte nicht ausgeschlossen werden (Vgl. Tabelle 11).

In der Studie von Adams et al. wiesen Frauen mit optimalem Timing eine im Median etwas kürzere Schwangerschaftsdauer auf, als Frauen mit nicht-optimaler Applikation der PoNRDS.<sup>70</sup> Dies war auch in der vorliegenden Untersuchung mit im Mittel 3,5 Tagen der Fall. Im Unterschied zu der vorliegenden Untersuchung wurden in der Studie von Adams et al. Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen bei vorzeitigem Blasensprung ausgeschlossen, weshalb ein Vergleich der beiden Studien nur eingeschränkt möglich ist.<sup>70</sup>

Bei einer retrospektiven Kohortenstudie von Vis et al. von 2011 variierte das Timing der PoNRDS in Abhängigkeit der Indikation stark.<sup>56</sup> Analysiert wurden 348 Frauen nach ACS-Gaben und Geburten zwischen der 24. und 34. abgeschlossenen SSW. Ausgeschlossen wurden, im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit alle Frauen, die eine induzierte Frühgeburt aufgrund einer früheren Fehlgeburt hatten. Der Hauptgrund für die Frühgeburt wurde im Gegensatz zu der vorliegenden Studie durch Konsens von mindestens zwei Forschenden herausgearbeitet. Gemeinsam auftretende Indikationen wurden in einer separaten Kategorie klassifiziert. Von den eingeschlossenen Schwangeren gebaren 41 % im optimalen Zeitrahmen von sieben Tage nach der ACS-Gabe. Bei den Indikationen „Vaginaler Blutverlust“ und „Frühgeburtsbestrebungen“ bei

intakten Membranen erhielten die Frauen signifikant häufiger eine zu frühe PoNRDS, als die Frauen die diese Indikationen nicht vorwiesen.<sup>56</sup>

Frauen mit Präeklampsie oder einem HELLP Syndrom gebären signifikant häufiger im optimalen Zeitrahmen. Auch bei IUGR oder doppler-sonographisch festgestelltem fetalen Distress, wurde das Timing signifikant häufiger eingehalten, da laut der Forschungsgruppe in diesen Situationen Geburten häufiger medizinisch indiziert sind und iatrogen herbeigeführt werden.<sup>56</sup> Wurde die Geburt nicht medizinisch eingeleitet, wie dies bei einem vorzeitigem Blasensprung, einer vorzeitigen Wehentätigkeit oder einer vaginalen Blutung der Fall war, konnte der Zeitpunkt der Geburt deutlich schlechter vorhersagt werden.<sup>56</sup> Diese Begründung könnte auch auf die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung angewendet werden, in der das Vorliegen einer Präeklampsie oder IUGR ebenfalls signifikant im Zusammenhang mit einem optimalen Zeitintervall der PoNRDS standen.

In der vorliegenden Analyse verringerte sich bei Beginn der Erstgabe der PoNRDS in einem externen Krankenhaus die Wahrscheinlichkeit eines optimalen Timings um 54 % im Vergleich zum klinikinternen Beginn. Dies mag an einer kurzfristig notwendigen Verlegung in die Uniklinik bei extern festgestellten Frühgeburtsbestrebungen liegen, wonach keine Zeit mehr verblieb eine zweite Gabe vorzunehmen. Da ein nicht optimales Zeitmanagements bei externem Beginn einer PoNRDS signifikant häufiger mit einer zu frühen ACS-Gabe assoziiert war, wird das Frühgeburtsrisiko in externen Krankenhäusern häufiger zu hoch eingeschätzt. Eine Verbesserung des Timings in dieser Situation setzt die bessere Adhärenz der externen Kliniken an die gesicherten Indikationen zur Applikation einer PoNRDS voraus. Die unvollständige Dokumentation des Zeitpunkts bereits extern erfolgter PoNRDS-Gaben kann die Einhaltung des Timings erschweren. Hier wäre eine präzise und einheitliche Dokumentation für das weitere klinische Management hilfreich.

Da die Uniklinik Köln ein Perinatal-Zentrum (Level 1) mit überregionalem Einzugsgebiet ist und mit etwa 2100 Geburten jährlich zu der geburtenstärksten Klinik Kölns zählt, werden schwangere Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen oder anderen Schwangerschaftsrisiken aus Krankenhäusern der niedrigeren Versorgungsstufen vornehmlich dorthin verlegt.<sup>78,79</sup>

An der Frauenklinik der Uniklinik Köln gibt es somit ein größeres Aufkommen von Schwangeren mit akuten Frühgeburtsbestrebungen als in anderen Kliniken. Ein optimales Timing der PoNRDS ist dann häufig nicht mehr möglich, was mit zu späten oder unvollständigen ACS-Gaben einhergeht.

### 5.3.2. Diskussion der Ergebnisse der Rescue-Prophylaxe

In der retrospektiven Kohortenstudie von Makhija et al. wurde bei 1356 schwangeren Frauen das Timing mit Durchführung einer Rescue-Gabe von 2009 bis 2012 mit dem regulären ACS-Zyklus von 2006 bis 2008 verglichen. Eine signifikante Optimierung des Timings konnte nicht festgestellt werden. Bei den 601 Frauen, die den regulären ACS-Zyklus erhalten hatten, gebaren nur 26,1 % im optimalen Zeitraum. Von den 755 Frauen mit einem Rescue-Zyklus waren es 26,4 %. Am besten gelang das Einhalten des optimalen Zeitraumes bei maternaler Indikation zur Applikation der PoNRDS und am schlechtesten bei Vorliegen einer Zervix-Verkürzung und Muttermundseröffnung.<sup>80</sup>

Im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit lässt sich feststellen, dass die Rescue-Gaben in 40% der Fälle im optimalem Zeitintervall verabreicht wurden, wohingegen dies für die reguläre PoNRDS nur in 36,3 % zutraf. Eine einzelne Rescue-Gabe ist somit in bestimmten Fällen sinnvoll.<sup>80</sup> In der vorliegenden Untersuchung wurden Rescue-Prophylaxe jedoch bei 50 % der Fälle zu spät verabreicht. Die mediane Zeit zwischen der Rescue-Gabe bis zur Geburt betrug weniger als einen Tag. Auch hier liegt die Schwierigkeit des Zeitmanagements vor allem in den hochakuten Frühgeburtsbestrebungen begründet.

## 5.4 Fazit und Ausblick

*„Even the best proven interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficacy, accessibility and quality“.* Declaration of Helsinki<sup>81</sup>

Trotz jahrelanger Forschungsarbeit ist und bleibt es für ein Behandlungsteam eine überaus schwierige Aufgabe, eine Frühgeburt sicher vorherzusagen. Daher sollten alle Hilfestellungen durch neue Erkenntnisse ausgeschöpft und gegebenenfalls weitere klinische Untersuchungen erfolgen.<sup>75</sup> Die Entscheidung für oder gegen die PoNRDS ist schwierig, da sie neben den Vorteilen der Therapie auch mit Risiken behaftet ist. Die Furcht vor einer Frühgeburt ohne vorangegangene PoNRDS führt möglicherweise zu

einer Tendenz unnötiger, zu früher PoNRDS Gaben, die ihrerseits mit unerwünschten Nebenwirkungen und Langzeitfolgen einhergehen können.<sup>63</sup>

Zu späte ACS- und Rescue-Gaben bei hochakuten Frühgeburtsbestrebungen sind in vielen Fällen nicht vermeidbar. Beispiele dafür sind Fälle von spontanen Geburtsbestrebungen, vorzeitigem Blasensprung und zervikaler Insuffizienz.<sup>18</sup>

Der Fokus künftiger Studien könnte auf der Optimierung des Timings zu später ACS-Gaben bei medizinisch induzierter Frühgeburtlichkeit und auf zu frühen ACS-Gaben liegen, da hier mehr Handlungsspielraum besteht. Die Durchführung klassischer klinischer Kohortenstudien mit einer Vergleichsgruppe ohne ACS-Exposition ist jedoch ethisch nicht vertretbar, da der positive Effekt auf die Lungenreife wie auch auf die Gesamt-Mortalität den Frühgeborenen nicht vorenthalten werden darf.<sup>66</sup>

Künftige klinische Studien könnten auch die optimale Dosis der PoNRDS untersuchen, da diese seit Einführung beibehalten wurde, obwohl keine systematischen pharmakologischen Studien zur Evaluierung durchgeführt worden sind.<sup>66</sup> Denkbar wären dadurch Vereinfachungen der ACS-Handhabung durch zum Beispiel nur einer einzigen notwendigen Dosis mit anderer Zusammensetzung realisierbar.

Weitere Studien könnten hier helfen, den Vorhersagewert bestimmter Indikationen zur Applikation der PoNRDS besser einzuschätzen und diagnostische Werkzeuge (weiter-) zu entwickeln, die eine Entscheidung gegen eine zu frühe PoNRDS-Prophylaxe unterstützen könnten. Die oben zitierte Deklaration von Helsinki unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Forschungsarbeiten zur Optimierung der lang in der Perinatal Medizin etablierten ACS-Therapie.<sup>81</sup>

Eine denkbare Optimierungsmaßnahme könnte das regelhafte Einsetzen bereits bestehender Testinstrumente mit einem hohen negativ prädiktivem Vorhersagewert einer drohenden Frühgeburt bei Schwangeren sein. Hierzu zählt z.B. die sonografisch gemessene Zervixlänge oberhalb 25 mm, für die der negativ prädiktive Vorhersagewert für einige Gestationswochen bei 92% liegt.<sup>16</sup> Zum anderen könnte ein Test auf Fetales Fibronektin (fFN) mit moderater Sensitivität, jedoch mit einem negativ prädiktiven Vorhersagewert von bis zu 99,5% eine Entscheidungsgrundlage bieten, zunächst von einer PoNRDS abzusehen, sofern keine anderen Umstände dies erfordern.<sup>16,56,73</sup>

In einer sekundären Analyse von Wilms et al. von Daten aus der Apostel 1 Studie wurde das optimale Timing der ACS-Gabe (Geburt innerhalb von sieben Tagen nach ACS) mit Fokus auf vier verschiedene Subgruppen anhand der Zervixlänge und des fFN untersucht. Die erste Gruppe umfasste Frauen mit einer Cervixlänge (CL) unterhalb 10 mm.<sup>82</sup> In der zweiten Gruppe lag die CL zwischen 10-30 mm und es



wurde ein positives fFN nachgewiesen. Die dritte Gruppe wies ebenfalls eine CL zwischen 10-30 mm, jedoch ein negatives fFN. In der vierten Gruppe lag eine CL größer als 30 mm vor. In allen Gruppen wurden ACS verabreicht, obwohl laut der Autor\*innen in den „Low Risk“ Gruppen 3 und 4 aufgrund des geringen Frühgeburtsrisikos davon hätte abgesehen werden können. Das beste Timing gelang erwartungsgemäß in der ersten Gruppe. Hier gebären 65 % der Frauen innerhalb von sieben Tagen nach ACS. In der zweiten Gruppe noch 18 %, in der dritten Gruppe nur 3 % und in der vierten Lediglich 1 %. Die einzelnen Gruppen waren in ihrer Zusammensetzung inhomogen.<sup>83</sup> Ähnliche Untersuchungen sollten an größeren Kohorten wiederholt werden, um die Ergebnisse zu evaluieren und auf die Allgemeinheit und die klinische Praxis übertragen zu können.

Zukünftig könnten zusätzlich noch in Entwicklung befindliche, non-invasive diagnostische Werkzeuge dazu beitragen, nicht notwendige, zu frühe ACS-Gaben zu vermeiden.

Ein Beispiel hierfür ist die ultraschallgesteuerte Einschätzung der fetalen Lungenreife via quantusFLM (quantusFLM=Test for Fetal lung maturity) mit einem negativ prädiktiven Wert von 95,5%, sowie eine ebenso non-invasive maternale Plasma-Analyse auf fetale mRNA-Transkripte oder auf Proteine, welche mit einer vorangeschrittenen fetalen Lungenreife assoziiert sind.<sup>66,84,85</sup>

Trotz eines jahrelangen, klinischen Einsatzes in der Perinatalmedizin bestehen noch immer Schwierigkeiten das optimale Zeitintervall der ACS-Applikation einzuhalten. Aufgrund dieser Problematik werden weitere Studien zur Optimierung des Managements der PoNRDS dringend benötigt.<sup>66</sup>

## 6. Literaturverzeichnis

1. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **3**(3): Cd004454.
2. Höhn T. Steroide zur Lungenreifung bei drohender Frühgeburt. *Der Gynäkologe* 2012; **45**(5): 406-8.
3. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; **50**(4): 515.
4. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995; **173**(1): 322-35.
5. Haviv HR, Said J, Mol BW. The place of antenatal corticosteroids in late preterm and early term births. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2019; **24**(1): 37-42.
6. Gyamfi-Bannerman C. 1: Antenatal Late Preterm Steroids (ALPS): a randomized trial to reduce neonatal respiratory morbidity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016; **214**(1, Supplement): S2.
7. World Health Organisation (WHO). Priority life-saving medicines for women and children 2012. Geneva: World Health Organization, 2012. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75154> (Zuletzt abgerufen am 22.10.2022)
8. Uhl B. 21.2 Lungenreifung (RDS-Prophylaxe). Gynäkologie und Geburtshilfe compact. 5., unveränderte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
9. Battarbee AN, Ros ST, Esplin MS, et al. Optimal timing of antenatal corticosteroid administration and preterm neonatal and early childhood outcomes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM* 2020; **2**(1): 100077.
10. Boesveld M, Heida KY, Oudijk MA, Brouwers HAA, Koenen SV, Kwee A. Evaluation of antenatal corticosteroid prescribing patterns among 984 women at risk for preterm delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2014; **27**(5): 516-9.
11. Shanks AL, Grasch JL, Quinney SK, Haas DM. Controversies in antenatal corticosteroids. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2019; **24**(3): 182-8.
12. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: Evaluation of safety and efficacy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; **195**(3): 633-42.
13. Stavropoulou D, Hentschel R. Antenatal Steroid Therapy in Threatened Premature Birth-State of the Art. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 2017; **221**(6): 265-71.
14. Gulersen M, Gyamfi-Bannerman C, Greenman M, Lenchner E, Rochelson B, Bornstein E. Practice patterns in the administration of late preterm antenatal corticosteroids. *AJOG Global Reports* 2021; **1**(3): 100014.
15. Berger R, Rick R, Maul H. Lungenreifeinduktion—exaktes Timing essenziell. *Frauenarzt* 2017; **10**: 812-7.
16. Schleißner E. Drohende Frühgeburt. *Dtsch Arztebl International* 2013; **110**(13): 227-36.
17. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; **379**(9832): 2162-72.
18. Glover AV, Manuck TA. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2018; **23**(2): 126-32.
19. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008; **371**(9606): 75-84.
20. Vogel JP, Souza JP, Gülmezoglu AM, et al. Use of antenatal corticosteroids and tocolytic drugs in preterm births in 29 countries: an analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *The Lancet* 2014; **384**(9957): 1869-77.

21. Ali I, Batta RI, Yaseen RM, Hasson J. Antenatal corticosteroids and fetal lung immaturity in preterm birth. *Heliyon* 2020; **6**(6): e04116.
22. Berger R, Abele H, Garnier Y, Kuon R, Rath W, Maul H. Frühgeburt: Epidemiologie, Prädiktion und Prävention. *Der Gynäkologe* 2020; **53**(5): 331-7.
23. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health* 2019; **7**(1): e37-e46.
24. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) e.V. Langfassung der Leitlinie: Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. 2020. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/024-019.html> (Zuletzt abgerufen am 29.07.2022).
25. World Health Organisation (WHO). Born too soon: the global action report on preterm birth. 2012. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44864> (Zuletzt abgerufen am 22.10.2022)
26. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet* 2012; **379**(9832): 2162-72.
27. Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012; **206**(2): 119-23.
28. Roos T. Prädiktion und prävention der frühgeburt. *Therapeutische Umschau* 2016; **73**(7): 404-20.
29. Dalziel SR, Crowther CA, Harding JE. Antenatal corticosteroids 40 years on: we can do better. *The Lancet* 2014; **384**(9957): 1829-31.
30. Zhang Y-P, Liu X-H, Gao S-H, et al. Risk Factors for Preterm Birth in Five Maternal and Child Health Hospitals in Beijing. *PLOS ONE* 2012; **7**(12): e52780.
31. Gilbert W. The cost of preterm birth: the low cost versus high value of tocolysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2006; **113**(s3): 4-9.
32. Guthmann F. Die nekrotisierende Enterokolitis des Frühgeborenen. *Neonatologie Scan* 2018; **7**(02): 121-34.
33. Raju TNK, Buist AS, Blaisdell CJ, Moxey-Mims M, Saigal S. Adults born preterm: a review of general health and system-specific outcomes. *Acta Paediatrica* 2017; **106**(9): 1409-37.
34. Fernández de Gamarra-Oca L, Ojeda N, Gómez-Gastiasoro A, et al. Long-Term Neurodevelopmental Outcomes after Moderate and Late Preterm Birth: A Systematic Review. *J Pediatr* 2021; **237**: 168-76.e11.
35. Gilbert WM. The cost of preterm birth: the low cost versus high value of tocolysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2006; **113**(s3): 4-9.
36. Soilly AL, Lejeune C, Quantin C, Bejean S, Gouyon JB. Economic analysis of the costs associated with prematurity from a literature review. *Public Health* 2014; **128**(1): 43-62.
37. Caminita F, Merwe Mvd, Hance B, et al. A preterm pig model of lung immaturity and spontaneous infant respiratory distress syndrome. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2015; **308**(2): L118-L29.
38. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatric Research* 2017; **81**(1): 240-8.
39. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology* 2019; **115**(4): 432-50.
40. Hentschel R. Die Lunge des Neugeborenen. *Neonatologie Scan* 2014; **03**(01): 49-72.
41. Warren JB, Anderson JM. Core Concepts- Respiratory Distress Syndrome. *NeoReviews* 2009; **10**(7): e351.
42. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev* 2014; **35**(10): 417-28; quiz 29.

43. Gemeinsamer Bundesausschuss (g-ba). Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen – QFR-RL. 2022. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2849/QFR-RL\\_2022-04-21\\_iK-2022-04-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2849/QFR-RL_2022-04-21_iK-2022-04-01.pdf) (Zuletzt abgerufen am 26.07.2022 2022).
44. Höhn T. Steroide zur Lungenreifung bei drohender Frühgeburt: Änderung der Grenzwerte für die RDS-Prophylaxe? *Der Gynäkologe* 2012; **45**.
45. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; **12**: CD004454.
46. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) e.V. Langfassung der Leitlinie "Prävention und Therapie der Frühgeburt". 2020. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-025l\\_S2k\\_Praevention-Therapie\\_Fruehgeburt\\_2020-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-025l_S2k_Praevention-Therapie_Fruehgeburt_2020-02.pdf) (Zuletzt abgerufen am 29.07.2022 2022).
47. Gyamfi-Bannerman C. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016; **374**: 1311-20.
48. Althabe F, Belizán JM, Mazzone A, et al. Antenatal corticosteroids trial in preterm births to increase neonatal survival in developing countries: study protocol. *Reprod Health* 2012; **9**: 22.
49. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969; **45**(4): 515-23.
50. Jain L. Alveolar Fluid Clearance in Developing Lungs and its Role in Neonatal Transition. *Clinics in Perinatology* 1999; **26**(3): 585-99.
51. Venkatesh VC, Katzberg HD. Glucocorticoid regulation of epithelial sodium channel genes in human fetal lung. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 1997; **273**(1): L227-L33.
52. Azad K, Costello A. Extreme caution is needed before scale-up of antenatal corticosteroids to reduce preterm deaths in low-income settings. *The Lancet Global Health* 2014; **2**(4): e191-e2.
53. Kovo M, Roitman D, Mizrahi Y, et al. Effects of 'rescue' dose of antenatal corticosteroids on placental histopathology in preterm births. *Placenta* 2021; **107**: 41-5.
54. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**(3): 633-42.
55. Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016; **215**(4): 423-30.
56. Vis JY, Wilms FF, Kuin RA, et al. Time to Delivery after the First Course of Antenatal Corticosteroids: A Cohort Study. *Am J Perinatol* 2011; **28**(09): 683-8.
57. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *New England Journal of Medicine* 2016; **374**(14): 1311-20.
58. Alexander N, Rosenlöcher F, Dettenborn L, et al. Impact of Antenatal Glucocorticoid Therapy and Risk of Preterm Delivery on Intelligence in Term-Born Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016; **101**(2): 581-9.
59. Braun T, Sloboda DM, Tutschek B, et al. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2015; **130**(1): 64-9.
60. Alexander N, Rosenlöcher F, Stalder T, et al. Impact of Antenatal Synthetic Glucocorticoid Exposure on Endocrine Stress Reactivity in Term-Born Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; **97**(10): 3538-44.
61. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet* 2005; **365**(9474): 1856-62.

62. Doyle LW, Ford GW, Davis NM, Callanan C. Antenatal corticosteroid therapy and blood pressure at 14 years of age in preterm children. *Clinical Science* 2000; **98**(2): 137-42.
63. Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr* 2013; **167**(12): 1102-10.
64. Norberg H, Kowalski J, Maršál K, Norman M. Timing of antenatal corticosteroid administration and survival in extremely preterm infants: a national population-based cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2017; **124**(10): 1567-74.
65. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology* 2017; **111**(2): 107-25.
66. Kemp MW, Schmidt AF, Jobe AH. Optimizing antenatal corticosteroid therapy. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2019; **24**(3): 176-81.
67. Flemmer AW. Lungenreifeinduktion. In: Toth B, ed. Fehlgeburten Totgeburten Frühgeburten: Ursachen, Prävention und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017: 271-5.
68. Makhija NK, Tronnes AA, Dunlap BS, Schulkin J, Lannon SM. Antenatal corticosteroid timing: accuracy after the introduction of a rescue course protocol. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016; **214**(1): 120.e1-.e6.
69. Travers CP, Carlo WA, McDonald SA, et al. Mortality and pulmonary outcomes of extremely preterm infants exposed to antenatal corticosteroids. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018; **218**(1): 130.e1-.e13.
70. Adams TM, Kinzler WL, Chavez MR, Vintzileos AM. The timing of administration of antenatal corticosteroids in women with indicated preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015; **212**(5): 645.e1-.e4.
71. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; (7).
72. Leitich H, Kaider A. Fetal fibronectin—how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2003; **110**(s20): 66-70.
73. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **177**(1): 13-8.
74. Edelmann MN, Sandman CA, Glynn LM, Wing DA, Davis EP. Antenatal glucocorticoid treatment is associated with diurnal cortisol regulation in term-born children. *Psychoneuroendocrinology* 2016; **72**: 106-12.
75. Gyamfi-Bannerman C. Antenatal corticosteroids: it's all about timing. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2017; **124**(10): 1575-.
76. Maul H, Kunze M, Berger R. Aktuelles Vorgehen bei frühem vorzeitigem Blasensprung: neue Definitionen? Ist die CRP-Bestimmung sinnvoll? Sind Alternativen in Sicht? *Der Gynäkologe* 2021; **54**(3): 186-94.
77. Levin HI, Ananth CV, Benjamin-Boamah C, Siddiq Z, Son M, Friedman AM. Clinical indication and timing of antenatal corticosteroid administration at a single centre. *Bjog* 2016; **123**(3): 409-14.
78. Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Uniklinik Köln. Die Frauenheilkunde und Geburtshilfe stellt sich vor. 2020. <https://frauenklinik.uk-koeln.de/> (Zuletzt abgerufen am 23.10.2022)
79. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Liste aller Perinatalzentren (Level 1, Level 2) und perinataler Schwerpunkte in Deutschland. 2022. <https://perinatalzentren.org/standortliste/> (Zuletzt abgerufen am 26.07.2022).
80. Makhija NK, Tronnes AA, Dunlap BS, Schulkin J, Lannon SM. Antenatal corticosteroid timing: accuracy after the introduction of a rescue course protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **214**(1): 120.e1-6.

81. World Medical Association (WMA). Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013; **310**(20): 2191-4.
82. Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, et al. Cost-effectiveness of fibronectin testing in a triage in women with threatened preterm labor: alleviation of pregnancy outcome by suspending tocolysis in early labor (APOSTEL-I trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; **9**: 38.
83. Wilms FF, van Baaren G-J, Vis JY, et al. Prescribing patterns of antenatal corticosteroids in women with threatened preterm labor. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2015; **192**: 47-53.
84. Palacio M, Bonet-Carne E, Cobo T, et al. Prediction of neonatal respiratory morbidity by quantitative ultrasound lung texture analysis: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; **217**(2): 196.e1-.e14.
85. Ngo TTM, Moufarrej MN, Rasmussen MH, et al. Noninvasive blood tests for fetal development predict gestational age and preterm delivery. *Science* 2018; **360**(6393): 1133-6.

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: "Schätzungen zur Anzahl der Frühgeburten 2014" <sup>23</sup> .....	12
Abbildung 2: Auftreten eines NRDS in Bezug auf das Gestationsalter <sup>38,39</sup> .....	16
Abbildung 3: Lungenreifung (Quelle: Phasen der pränatalen Lungenentwicklung) <sup>40</sup> ....	17
Abbildung 4: "Überleben sehr unreifer Kinder (<26.SSW) in Abhängigkeit vom Timing der Applikation antenataler Steroide" <sup>64</sup> .....	23
Abbildung 5: Datenbereinigung .....	29
Abbildung 6: PoNRDS aufgeschlüsselt nach korrektem und nicht korrektem Zeitintervall .....	32
Abbildung 7: Aufteilung des Zeitintervalls der PoNRDS in Prozent .....	33
Abbildung 8: Zeitspanne von der ersten PoNRDS bis zur Geburt bezogen auf den optimalen Zeitrahmen .....	34
Abbildung 9: Zeitspanne von der Krankenhausaufnahme bis zur ersten der zu späten PoNRDS in Tagen.....	35
Abbildung 10: Aufteilung der Rescue-Gaben nach Zeitintervall in Prozent .....	36
Abbildung 11: Zeit von der zweiten PoNRDS bis zur Rescue.....	37
Abbildung 12: Zu spät verabreichte Rescue-Zeit von der Krankenhausaufnahme bis zur Rescue .....	37
Abbildung 13: Zeit von der Rescue bis zur Geburt .....	38
Abbildung 14: Gesamte Schwangerschaftsdauer in Tagen aufgeschlüsselt nach dem Timing der PoNRDS.....	40
Abbildung 15: PoNRDS-Timing bei Präeklampsie .....	47
Abbildung 16: PoNRDS-Timing bei IUGR .....	48
Abbildung 17: PoNRDS-Timing bei anderer akuter Erkrankung der Schwangeren .....	48
Abbildung 18: PoNRDS-Timing bei internem versus externem PoNRDS-Beginn .....	49
Abbildung 19: PoNRDS-Timing bei zervikaler Insuffizienz .....	49
Abbildung 20: Zu früh verabreichte PoNRDS aufgeschlüsselt nach internem versus externem Beginn.....	54
Abbildung 21: Zu frühe PoNRDS bei zervikaler Insuffizienz .....	55
Abbildung 22: Zu späte PoNRDS bei vorzeitigen Wehen .....	60

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Subkategorien der Frühgeburt <sup>17</sup> .....	13
Tabelle 2: Absolute und relative Häufigkeiten der untersuchten Indikationen für die PoNRDS.....	31
Tabelle 3: PoNRDS im korrekten Zeitintervall verabreicht.....	39
Tabelle 4: PoNRDS korrekt verabreicht-Nominale Variablen.....	44
Tabelle 5: Univariable logistische Regressionsanalyse zur korrekt verabreichten PoNRDS.....	46
Tabelle 6: PoNRDS zu früh verabreicht-Nominale Variablen.....	51
Tabelle 7: Univariable, logistische Regressionsanalyse der zu früh verabreichten PoNRDS.....	53
Tabelle 8: PoNRDS zu spät verabreicht-Nominale Variablen .....	56
Tabelle 9: Univariable logistische Regressionsanalyse zu den zu spät verabreichten PoNRDS.....	58
Tabelle 10: Hauptergebnisse nach binärer univariabler logistischer Regressionsanalyse .....	61
Tabelle 11: Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionsanalyse der korrekt erfolgten PoNRDS.....	64
Tabelle 12: Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionsanalyse der zu früh erfolgten PoNRDS.....	64
Tabelle 13: Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionsanalyse der zu spät erfolgten PoNRDS.....	65