

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. Mallmann

Differenzierte Therapie der drohenden spontanen Frühgeburt bei  
Einlingsschwangerschaften unter Berücksichtigung des phosphorylierten insulin-like  
growth-factor binding protein-1 (pIGFBP-1) im Zervikalsekret und der sonographisch  
gemessenen Zervixlänge  
Eine multizentrische prospektive Kohortenstudie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von Sanja Pelletier  
aus Banja Luka

promoviert am 20. Januar 2021

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln, 2021.

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

1. Gutachter: Privatdozent Dr. Dr. med. Y. Garnier

2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. A. Kribs

### 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 Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

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

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 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 12.09.2019

Unterschrift:

Aufgrund der Studiendurchführung an drei Standorten wurden einige dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten, Untersuchungen und Messergebnisse ohne meine Mitarbeit in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des St. Vincenz-Krankenhaus Datteln unter der Leitung von Oberarzt Herrn Bruno Wennemann und der Klinik für Geburtshilfe des Evangelischen Krankenhauses Oberhausen unter der Leitung von Oberärztin Frau Dr. Carla Oelgeschläger ermittelt. Im Klinikum Osnabrück erfolgten die Datenerhebung, die Untersuchungen und Messungen durch mich selbst.

Die Datenbank habe ich selbst entworfen und alle Parameter und Untersuchungsergebnisse eingepflegt. Diese wurden auch von mir selbstständig ausgewertet.

Unter Anleitung und Betreuung von Privatdozent Dr. Dr. med. Y. Garnier erfolgte die kritische Beleuchtung und Diskussion der Ergebnisse.

Literaturrecherche, Statistik und Manuskripterstellung erfolgten ebenfalls selbstständig.

# Danksagung

„Hinter jeder Statistik steht eine Geschichte...“

Ich danke allen Patientinnen, die sich vertrauensvoll in unsere Hände gaben und bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen. Ohne sie gäbe es diese Forschungsergebnisse und meine Promotion nicht.

Von Herzen danken möchte ich meinem Doktorvater und Chef Privatdozent Dr. Dr. med. Y. Garnier für seinen stetigen Rückhalt und sein Vertrauen in mich.

Ein Dankeschön geht an Herrn Oberarzt Bruno Wennemann vom St. Vinzenz Krankenhaus Datteln, der durch seine langjährige klinische Erfahrung stets an die Studie glaubte und in diesem prospektiven Setting nie den Mut verlor.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Böhmer und Frau Oberärztin Dr. med. Carla Oelgeschläger aus dem Evangelischen Krankenhaus Oberhausen, die durch ihre Teilnahme an der Studie halfen, die Zahl der Studienteilnehmer zu steigern.

Vielen Dank an die Firma Alere für die Zur-Verfügung Stellung der Testkits für die Dauer der Studie, aber auch für die Freiheit in der Studienarbeit und Auswertung.

Meiner Freundin Dr. med. Julia Yassin bin ich dankbar für jede kritische Diskussion, mit der sie mich auf diesem Weg weiter gebracht hat. Und insbesondere ein herzliches Dankeschön für das Gegenlesen der Promotionsschrift.

Ich danke meiner Familie für die Geduld, die sie mir in der Phase des Schreibens entgegengebracht hat. Insbesondere gilt der Dank meinem Mann für seinen Ansporn und sein offenes Ohr zu jedem Zeitpunkt. Danke, dass Ihr an mich glaubt.

## Widmung

Meinen Wurzeln, meinen Flügeln – meiner Mutter, meinen Kindern in Liebe gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
1.1 Frühgeburt in Deutschland	9
1.2 Prädiktion der Frühgeburt	12
1.3 Therapie der drohenden spontanen FG	13
1.3.1 Tertiärprävention	13
1.3.2 Gesundheitsökonomische Aspekte	16
1.4 Ziel der Studie	17
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>19</b>
2.1 Vorbereitung	19
2.2 Das Patientinnenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.3 Anamneseerhebung	20
2.4 Berechnung der aktuellen Schwangerschaftswoche	20
2.5 Phosphoryliertes Insulin-like growth-factor binding protein1 und Actim Partus® Test	20
2.5.1 Testprinzip	20
2.5.2 Handhabung und Auswertung des Tests	21
2.6 Transvaginalsonographie	21
2.7 Untersuchungsablauf	22
2.8 Therapie im Studien- und Kontrollarm	23
2.9 Erfassung der Geburt	24
2.10 Statistische Auswertung	24
2.11 Ethikkommission	25
<b>3 ERGEBNISSE</b>	<b>26</b>
3.1 Die Schwangerschaftswochen	28
3.1.1 Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	28
3.1.2 SSW bei Entbindung und Tragzeitverlängerung	29
3.2 Die Zervixlänge	31
3.2.1 Zervixlänge bei Erstdiagnose und im Verlauf	31
3.2.2 Subgruppenanalyse der Zervixlängen	31

3.2.3	Subgruppenanalyse der SSW im Verhältnis zur Zervixlänge bei Erstdiagnose	32
3.2.4	Schwangerschaftsprolongation der Subgruppen	33
<b>3.3</b>	<b>phosphoryliertes IGFBP-1</b>	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>36</b>
<b>4.1</b>	<b>Hintergrund</b>	<b>36</b>
<b>4.2</b>	<b>Die Studie</b>	<b>37</b>
4.2.1	Studiendesign, Patientinnenkollektiv und Methode	37
4.2.2	Betrachtung der Zielparameter	40
<b>4.3</b>	<b>Fazit und Zukunftsblick</b>	<b>42</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>52</b>
<b>7.1</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>52</b>
<b>7.2</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>52</b>
<b>7.3</b>	<b>Studienblätter</b>	<b>53</b>
7.3.1	Patientenaufklärung Studie	53
7.3.2	Einwilligung zur Studie	54
7.3.3	Protokoll-Stammblatt	55
7.3.4	Protokoll-Untersuchungsblatt	56
<b>8</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>57</b>

## Abkürzungsverzeichnis

APT	Actim Partus Test
AUC	Area under the Curve
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsfortschung und Forschung im Gesundheitswesen
BMI	Body Mass Index
CTG	Cardiotokogramm
CRP	C-reaktives Protein
CM	cm - Zentimeter
CX-L	Zervixlänge
ED	Erstdiagnose
IUGR	Intrauterine growth restriction – intrauterine Wachstumsrestriktion
IL	II - Interleukin
K	Kontrollgruppe
KG	kg - Kilogramm
MM	mm - Millimeter
NPW	Negativer prädiktiver Wert
P.M.	p.m. – post menstruationem
PPW	Positiver prädiktiver Wert
RDS	Respiratory distress syndrome
ROC-KURVE	Reciever-Operating-Characteristic Kurve
S	Studiengruppe
SPSS	Superior Performing Software System
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF	Tumornekrosefaktor
TVS	Transvaginalsonographie
WHO	World Health Organization
Z.N.	Z.n. – Zustand nach

# 1 Einleitung

## 1.1 Frühgeburt in Deutschland

Die Frühgeburt ist nach WHO definiert als eine Geburt vor Erreichen von 37+0 SSW und stellt eine große Herausforderung an die Geburtshelfer dar. Sie ist vergesellschaftet mit einer hohen Morbidität und Mortalität. Weltweit wird ca. jedes zehnte Kind als Frühgeborenes geboren. Auch in Deutschland bewegt sich diese Zahl um 9% und hat in den letzten zehn Jahren trotz erheblicher medizinischer Bemühungen eine leicht steigende Tendenz erfahren.

Über 80% der Frühgeburten ereignen sich zwischen 32 und 37 vollendeten Schwangerschaftswochen, in Deutschland allerdings hat insbesondere die Frühgeburt vor vollendeten 28 Wochen zugenommen und liegt bei knapp 7% aller Frühgeburten (AQUA, 2013; Bryce et al., 2005; Schleussner, 2013)

Dabei ist die Frühgeburt im Allgemeinen und insbesondere die Frühgeburt vor 28 SSW mit einer hohen Mortalität vergesellschaftet. Diese liegt in der entwickelten Welt bei einem pro 1000 Frühgeburten. In der Gruppe der extrem Frühgeborenen betrifft dies allerdings 5% aller Kinder. Damit ist sie die häufigste Ursache für Neugeborenensterblichkeit und macht ca. ein Viertel aller Kindstode vor Erreichen des fünften Lebensjahres in Deutschland aus (AQUA, 2013; Bryce et al., 2005)

Desweiteren ist die Morbidität dieser Kinder im Vergleich zu Termingeborenen beachtenswert. In der Neugeborenenphase sind das Atemnotsyndrom und bronchopulmonale Dysplasie, intra- und periventrikuläre Hirnblutungen, periventrikuläre Leukomalazie, nekrotisierende Enterokolitis und Retinopathie hervorzuheben. Auch diese Befunde treten in der Schwere der Ausprägung invers zur SSW bei Geburt auf, jedoch bedürfen auch 90% aller late-preterms (jenseits der 35. vollendeten SSW) einer pädiatrischen Mitbetreuung und/oder stationären Aufnahme auf die Neugeborenenintensivstation aufgrund von Atemnotsyndrom, Neugeboreneninfektion, Hypoglykämie, Hypothermie, Hyperbilirubinämie u.a..

Darüber hinaus sind die hieraus resultierenden, teils schwerwiegenden Langzeitfolgen dieser Kinder zu beachten, die sich z.B. in psychomotorischen Verhaltensauffälligkeiten, Blindheit und Lungenfunktionsstörungen bemerkbar machen können.

Vor diesem Hintergrund steht für alle Geburtshelfer die Verbesserung der Chancen des Frühgeborenen im Zentrum der diagnostischen und therapeutischen Bemühungen.

Etwa die Hälfte der Frühgeburten beruht auf spontan einsetzenden Geburtswehen, ein Viertel wird durch vorzeitigen Blasensprung hervorgerufen und ein weiteres Viertel ist iatrogen indiziert bei mütterlichen oder fetalen Komplikationen, wie z.B. hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, fetaler Wachstumsrestriktion und Plazentalösung (Goldenberg et al., 2008).

In den letzten zwei Dekaden wurden zahlreiche Untersuchungen bemüht für ein besseres Verständnis von demographischen und geburtshilflichen Risikofaktoren, den Ursachen und der Pathophysiologie der spontan einsetzenden Frühgeburt. Einen großen Beitrag hieran hatte in der Mitte der 90er Jahre die Preterm Prediction Study (1998). Anhand von 2929 untersuchten Frauen kristallisierten sich Risikofaktoren aus den demographischen Charakteristiken (Meis et al., 1998), der geburtshilflichen und gynäkologischen Anamnese heraus (Goldenberg et al., 1998; Iams et al., 1998; Lockwood et al., 1999).

Das Hintergrundrisiko der Schwangeren wird in der folgenden Tabelle veranschaulicht.

<b>Demographische Risikofaktoren</b>	<b>OR</b>	<b>CI</b>
Alter (< 18 oder > 35 Jahre)	1,7	1,02 - 2,35
Sozioökonomischer Status	1,75	1,65 - 1,86
Psychischer und physischer Stress	1,6	1,26 - 2,07
Nikotinkonsum	1,7	1,3 - 2,2
<b>Geburtshilfliche Risikofaktoren</b>		
Z.n. Abort	1,6	1,3 - 2,1
Z.n. Frühgeburt	3,6	3,2 - 4,0
Z.n. Konisation	1,7	1,24 - 2,35
Rasche Schwangerschaftsfolge	4,2	3,0 - 6,0
Mehrlingsschwangerschaft	6	
bakterielle Vaginose	1,4	1,1 - 1,8
Harnwegsinfekt	1,5	1,2 - 1,9

Tabelle 1: Risikofaktoren der spontanen Frühgeburt

(Celik et al., 2008; Goldenberg et al., 1996; Makhlof et al., 2014; Meis et al., 1998)

Spontan einsetzende vorzeitige Wehen und Entbindung sind ein Syndrom, dem ein multipler pathogenetischer feto-maternaler Prozess mitunter bereits Wochen und Monate vor Einsetzen der Klinik vorausgegangen ist. Die einzelnen Faktoren können sich gegenseitig triggern und schließlich eine Kaskade in Gang setzen, die in vorzeitiger Kontraktionsbereitschaft mit Zervixverkürzung und Muttermundseröffnung mündet.



Abb. 1: Ätiologie und Pathophysiologie der spontanen Frühgeburt  
(Lockwood et al., 1999)

Die dahinter gelegenen molekularen Abläufe und wechselseitigen Zusammenhänge sind in ihrer Komplexität noch nicht vollends verstanden. Von allen vermuteten Ursachen für vorzeitige Wehen und spontane Frühgeburt findet sich pathophysiologisch betrachtet in der Immunreaktion über Inflammation und Infektion eine wichtige kausale Verkettung und Erklärung auf molekularer Ebene. Es kommt zur erhöhten Ausschüttung von Glucocortikoiden und Prostaglandinen sowie TNF und Il 6 und 8. Die hierdurch aktivierten Immunprozesse und dadurch entstandenen oxidativen Metaboliten münden in oxidativem Stress und setzen so die Gewebefunktionalität herab (Romero, 2007). Dabei kommt einer Infektion sowohl des utero-zervikalen Komplexes als auch einer Allgemeininfektion wie z.B. Harnwegsinfekt oder Appendizitis eine zentrale Rolle zu. Am

Myometrium ist eine vermehrte Expression von Oxytocinrezeptoren zu beobachten, was eine geringeren Schwelle für das Auslösen spontaner Wehentätigkeit bedeutet, welche in spontaner Frühgeburt münden können. (Lockwood et al., 1999)

## 1.2 Prädiktion der Frühgeburt

Durch Kenntnis der in Tabelle 1 genannten Hintergrundrisiken erschließen sich primäre prädiktive Faktoren und können bei Beachtung der prophylaktischen und therapeutischen Möglichkeiten bereits präkonzeptionell und in der frühen Schwangerschaft zum besseren Outcome beitragen. Hier sei exemplarisch die Nikotinkarenz genannt, welche die Frühgeburtenrate dieser Gruppe um bis zu 50% zu reduzieren vermag (Compan et al., 2015; Mohsin et al., 2008).

Die sekundären prädiktiven Faktoren einer drohenden spontanen Frühgeburt ergeben sich durch Diagnostik im Schwangerschaftsverlauf selbst.

Bevor die transvaginale Zervixsonographie Einzug in die klinische Diagnostik hielt, stand den Klinikern bei subjektiv angegebener Wehentätigkeit der Versuch der Objektivierung mittels Kardiotokographie in Kombination mit der vaginalen Tastuntersuchung zur Verfügung. Diese Parameter hatten allerdings eine schwache Vorhersagekraft (Newman et al., 2008). Nach Einführung der vaginalen Zervixsonographie wurden Ergebnisse großer Kollektive von Screeninguntersuchungen und Verläufe symptomatischer Patientinnen im Vergleich zum gesunden Kollektiv publiziert (Crane et al., 1997; Iams et al., 1996; Leitich et al., 1999).

Es konnten Perzentilenkurven der Zervixlänge definiert werden, des Weiteren konnte gezeigt werden, dass das Unterschreiten unter 15 mm je nach Studie mit einem 10-14fach erhöhten relativen Risiko eine Frühgeburt zu erleiden einhergeht (Iams, 1997; Larma et al., 2012). Es ist belegt, dass eine Zervixlänge von mehr als 15 mm eine Spezifität von 97,0% bei negativem Vorhersagewert von 96,3% hat, dass es innerhalb der folgenden 7 Tage trotz Symptomatik nicht zur spontanen Frühgeburt kommen wird (Celik et al., 2008; Iams et al., 1996; Tsoi et al., 2006).

Bei drohender weheninduzierten Frühgeburt ist heute das Monitoring der Zervixlänge fester Bestandteil der Diagnostik und zeigt mittels vaginalsonographischer Zervixlängenmessung die objektivierbarsten Ergebnisse im Vergleich zum

Kardiotokogramm und/oder digitaler Muttermundsuntersuchung (Benoist, 2016; Iams et al., 1996; Larma et al., 2012).

Ende der 90er Jahre wurden für die Prädiktion der spontanen Frühgeburt die biochemischen Marker aus vaginal- und zervikalsekret in Form von fetalem Fibronektin (fFN) und phosphoryliertem Insulin-like growth-factor binding Protein-1 (phIGFBP-1) entdeckt und charakterisiert.

Das fFN ist ein Glykoprotein, das vom Trophoblasten produziert wird und in der chorio-dezidualen Grenzschicht zu finden ist. Bei symptomatischen Frauen kommt es aufgrund von Scherkräften zur Loslösung dieses Proteins und ist dann im vaginalen Sekret nachweisbar. Bei einem Schwellenwert von  $>50$  ng/ml hat fFN innerhalb der folgenden 7 Tage eine positive und negative Vorhersagekraft von 21 und 99% bei einer Sensitivität und Spezifität von 83 und 79% für eine Frühgeburt (Schmitz et al., 2006). Falsch positive Ergebnisse werden durch sein Vorkommen im Fruchtwasser, Sperma und Blut hervorgerufen (Chandiramani et al., 2011; Goffinet, 2005).

Das phIGFBP-1 wird in der Dezidua und Leber synthetisiert, es findet sich nur in minimalen Mengen im Urin und Sperma. Im Fruchtwasser befindet sich lediglich die nicht-phosphorylierte Isoform, daher ist diese Untersuchung wenig störanfällig. Bei Wehen kommt zur Destruktion von Dezidualzellen und in Folge ist das phIGFBP-1 im zervikalsekret nachweisbar. Es geht je nach Studie mit einer Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert von 60-68%, 76-81%, 6,5-32% und 95-98,5% für eine Entbindung binnen 7 Tage nach Testung einher (Dejardins, 2008; Elizur et al., 2005; Fuchs et al., 2017; Kumari et al., 2017; Paternoster et al., 2009).

### 1.3 Therapie der drohenden spontanen FG

#### 1.3.1 Tertiärprävention

In der klinischen Tätigkeit wird der Geburtshelfer oft mit der Tertiärtherapie der drohenden spontanen Frühgeburt konfrontiert. Hier bleibt nach Risikoeinschätzung für die Hochrisiko-Patientin die symptomatisch-tokolytische Therapie, die Lungenreifeinduktion des Feten, der Transfer in ein Perinatalzentrum und der Therapieversuch der Wehenursache, wie z.B. einer bakteriellen Vaginose oder eines Harnwegsinfekts.

Das Einführen der Lungenreifeinduktion 1972 mittels Steroid-Gaben hatte eine deutliche Reduktion der kindlichen Morbidität und Mortalität durch verbesserte Respiration des Frühgeborenen zur Folge (Crowley, 1995). Sie ist bis heute die wichtigste Säule der Vorbereitung des Frühchens auf die Umstellung auf die Bedingungen ex uteri.

Das hierzu in Deutschland verwendete Betamethason wird mit einer Dosis von 2 x 12mg i.m. im Abstand von 24 Stunden verabreicht. Das Wirkungsoptimum entfalten die Glucocorticoide 48 Stunden bis sieben Tage nach Applikation, darüber hinaus lässt sich keine weitere RDS-Reduktion erwirken. Liebowitz et al. zeigten sogar auf, dass extrem Frühgeborene, deren Lungenreifeinduktion mehr als zehn Tage vor Partus erfolgte, ein 2,5fach höheres Risiko für Hirnblutungen hatten (Liebowitz et al., 2016). Der größte fetale Benefit für diese Therapie besteht also in dem Abschluss derselben unmittelbar vor Geburt, jedoch gelingt in Abhängigkeit von der Entbindungsdiagnose das Timing nur in 40% der Fälle. Meistens erfolgt die Indikation zu großzügig und vorzeitig, so dass die Wirkung zum Entbindungszeitpunkt nicht mehr ausreichend ist. (Adams et al., 2015; Levin et al., 2016; Liebowitz et al., 2016; Razaz et al., 2015).

In Hinblick auf die Nutzen-Risiko-Analyse sei hier auch auf die Nebenwirkungen hingewiesen. Mit seinem im Vergleich zum Cortison ca. 25fach stärkeren glucocorticoiden Effekt hat Betamethason starken Einfluss auf den Zuckerstoffwechsel. Durch seine lange Halbwertszeit von 48 Stunden kommt es bis zum vollständigen Abbau zur Hyperglykämie im maternalen Blut. In Kombination mit  $\beta$ -Mimetika zur Wehenhemmung ergibt sich ein additiver Effekt welche in gravierende Blutzuckerentgleisungen münden können. In seiner immunsuppressiven Eigenschaft kann es bei der Graviden zur Aktivierung bakterieller Infektionen kommen, hier ist insbesondere das für den Fetus gefährliche Amnioninfektionssyndrom zu nennen. (Crowther et al., 2007; French et al., 2004; Lamont et al., 2016; Liebowitz et al., 2016; Stutchfield et al., 2013).

In den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts war die wiederholte Applikation von Glucocorticoiden bei drohender Frühgeburt Standard.

In der Untersuchung des Langzeit-Ergebnisses von Kindern, die einer wiederholten Corticoidgabe ausgesetzt waren und letztlich doch jenseits von 37+0 SSW geboren wurden, wiesen diese signifikant häufiger neurosensorische und psychomotorische Störungen auf (Asztalos et al., 2014).

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse sprechen die nationalen und internationalen Fachgesellschaften die Empfehlung zur einmaligen Gabe von Glucocorticoiden aus, wenn die Frühgeburt innerhalb der folgenden 7 Tage zu erwarten ist. Eine einmalige

Wiederholung ist nur indiziert, wenn die Erstgabe vor 29+0 SSW erfolgte und länger als 7 Tage zurück liegt (Garite et al., 2009).

In der Prävention der vorzeitigen Geburt ist zu beachten, dass vorzeitige Wehen selbst nicht die Ursache darstellen, sondern vielmehr als das vordergründige Symptom einer im Vorfeld erfolgten komplexen Pathophysiologie zu verstehen sind. Die Studienlage zeigt auf, dass unter 48 stündiger Wehenhemmung der Abschluss der RDS-Prophylaxe gelingen kann, was einen essentiellen Überlebensvorteil dieser Kinder mit sich bringt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass zwischen 23 und 26 vollendeten Schwangerschaftswochen jeder Tag des Verbleibes in utero einen Überlebensvorteil von 3% bringt. Dies erklärt sich durch Fortschreitenden der fetalen Reifung mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens und Rückgang der Rate an Folgeschäden durch extreme Frühgeburtlichkeit (Gaddlin et al., 2008; Rysavy et al., 2016).

Allgemein konnte jedoch über ein Zeitfenster von sieben Tagen hinaus kein zusätzlicher Benefit durch die Tokolyse für die kindliche Morbidität und Mortalität belegt werden.

Hierzu stehen mittlerweile mehrere Produkte zur Verfügung (Betamimetika, Kalziumkanalblocker, Oxytocinrezeptoragonisten, Prostaglandinsynthesehemmer und NO-Donoren) und zeigen einen äquivalenten tokolytischen Effekt, gehen jedoch mit unterschiedlichen Nebenwirkungen einher (Lamont et al., 2016; Navathe et al., 2016; Romero et al., 2000; Roos et al., 2013).

In Deutschland ist das Betamimetikum Fenoterol das am häufigsten eingesetzte Präparat. Aufgrund seiner organunspezifischen  $\beta_2$ -agonistischen Wirkung führt es zwar zur effektiven Reduktion der uterinen Kontraktionen, bringt allerdings breit gefächerte und teils schwere Nebenwirkungen mit sich: für die Dauer der Therapie leiden bis zu 80% der Patientinnen unter Tachykardie, Tremor, Hypotonie und hyperglykämischen Entgleisungen. In einzelnen Fällen kann es zu Herzinsuffizienz und Lungenödem kommen (Lamont et al., 2016; Neilson et al., 2014). Durch die transplazentare Passage sind Herztonalterationen des Feten beobachtet worden mit verminderter Undulation und Tachykardie, beim neugeborenen Frühchen ist als Reaktion auf die maternale Stoffwechsellage Hyperinsulismus und Hypoglykämie zu beobachten. Bereits 1992 berichteten Goldenberg et al. in der Preterm Prediction Study, dass der Einsatz der Betamimetika-Tokolyse mit einem 2,5fach erhöhten Risiko für kindliche Hirnblutung assoziiert ist (Groome et al., 1992).

Vor dem Hintergrund der bereits oben erwähnten immunologischen Aktivierung wird die bakterielle Vaginose als einer der wichtigsten direkten kausalen Ätiologien der

spontanen vorzeitigen Zervixverkürzung und Muttermundseröffnung angesehen. Kiss et al. konnten in einer retrospektiven Kohortenstudie mit knapp 3000 Frauen nachweisen, dass die antibiotische Therapie der asymptomatischen bakteriellen Vaginose im mittleren Trimenon eine signifikante Schwangerschaftsprolongation zum plazebokontrollierten Kollektiv hatte (Kiss et al., 2010). Dass der Einsatz von Antibiotika bei der bereits akut wehenden Patientin schwangerschaftsprolongierenden Effekt habe, ließ sich in anderen Studien allerdings nicht ausdrücklich nachweisen (Brabant, 2016; Honest et al., 2009; Lamont, 2015; Sangkomkamhang et al., 2015).

### 1.3.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

In der entwickelten Welt gelingt das Überleben der früh und extrem früh Geborenen durch eine intensive medizinische Behandlung und Betreuung.

Frühgeburten, so wurde in den England untersucht, bereiten dem Gesundheitssystem bereits im 1. Lebensjahr Kosten im Bereich von 60.000 Pfund pro extrem frühgeborenem Kind. Hinzu kommen die Kosten der Therapie der Langzeitfolgen. Bis zum Erreichen des 18. Geburtstages akkumulieren sich Kosten für das Gesundheitswesen von drei Milliarden Pfund (Mangham et al., 2009). Auch in Deutschland liegen die Ausgaben in ähnlicher Höhe. Pro Frühgeborenem entstehen allein durch die initiale stationäre neonatale Betreuung Mehrkosten von 10.000 Euro im Vergleich zum Termingeborenen (Kirschner, 2009)

Wenn man allerdings bedenkt, dass etwa jede zehnte Frau im Laufe ihrer Schwangerschaft mit vorzeitigen Wehen und Zervixverkürzung vorstellig wird, aber letztlich nur neun Prozent dieser Frauen tatsächlich eine Frühgeburt erleiden werden, ergibt sich hierdurch eine Übertherapie für die Mehrheit der symptomatischen Patientinnen (McPheeters et al., 2005). Diese geht ebenfalls mit hohen Kosten einher. Van Baaren et al. haben diese für die Niederlande hochgerechnet und kommen zu dem Schluss, dass durch die Vermeidung einer undifferenzierten Therapie aller vorzeitig wehenden Patientinnen eine Kostenersparnis von knapp 3900 Euro pro Schwangerer erzielbar sei, ohne eine Erhöhung der kindlichen Morbidität und Mortalität zu riskieren. Damit könnte für das Gesundheitssystem insgesamt eine Kostenersparnis von 2,4-7,6 Mio Euro jährlich gelingen (van Baaren et al., 2018). Daher sollte, neben der in diesem Fall vermeidbaren Nebenwirkungen durch die applizierten Medikamente, auch über die hierdurch entstandenen, jedoch vermeidbaren Kosten der stationären Behandlung gesprochen werden.

Aus medizinischer und ökonomischer Sicht besteht daher der Bedarf und die Forderung nach einer genaueren Diskriminierung zwischen lediglich symptomatischer und tatsächlich frühgeburtsbedrohter Patientin.

#### 1.4 Ziel der Studie

In den bisher veröffentlichten Arbeiten liegt der Fokus auf der Detektion der symptomatischen Patientin mit tatsächlichen folgender spontaner Frühgeburt, um hier durch gezielte Intervention ein besseres Outcome für diese Kinder zu erreichen. Dies zeigt auch die Dichte an klinischen Studien der letzten 20 Jahre mit dieser Fragestellung. Ein zufriedenstellendes Ergebnis mit einer deutlichen positiven Prädiktion konnte allerdings bisher nicht gefunden werden (Simhan et al., 2007).

Als Nebenresultat kristallisierte sich aber ein hoher negativer Vorhersagewert der Zervixlänge über 15 mm von 96,3% heraus. Ein ähnlich hohes Ergebnis erzielte als weitere unabhängige Variable der biochemische Marker pHIGFBP-1 mit 92-98%. Als zwei unabhängige Variablen kommen beide Untersuchungen zu dem Schluss, dass es in diesem Fall mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zur Frühgeburt kommen wird (Benoist, 2016; Compan et al., 2015; Iams et al., 1996).

Es ist hervorzuheben, dass in den bisher publizierten Studien weltweit noch nicht untersucht wurde, wie das Schwangerschafts-Outcome im diesem Niedrig-Risiko-Kollektiv der drohenden spontanen Frühgeburt ohne Intervention wäre. Immer erfolgte eine Kupierung der Symptome durch tokolytische Therapie für die Dauer der Lungenreifeinduktion.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, den hohen negativen prädiktiven Vorhersagewert sowohl der Zervixlänge >15 mm als auch des pHIGFBP-1-Wertes für die folgenden sieben Tage zu nutzen.

Von besonderem Interesse war hierbei, ob hierdurch die Identifikation der Patientin mit niedrigem Risiko zur spontanen Frühgeburt trotz Zervixverkürzung gelingen kann (Primärziel) und ob in diesem Niedrig-Risiko-Kollektiv eine Schwangerschaftsprolongation um eine Woche auch ohne symptomatisch-tokolytische Therapie erreichbar ist (Sekundärziel). Konsequenterweise sollte, da eine Frühgeburt für die folgenden sieben Tage nicht zu erwarten war, dann auch die Lungenreifeinduktion

des Feten ausgelassen werden. So wurde hier erstmalig bei einem symptomatischen Kollektiv unter eng definierten Einschlusskriterien sowohl eine tokolytische als auch Lungenreife-Therapie ausgelassen.

Als Endziel galt es zu überprüfen, ob diese symptomatischen Patientinnen 34+0 SSW erreichen konnten.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Vorbereitung

Das Studiendesign wurde zwischen März und Oktober 2009 am Klinikum Osnabrück in Kooperation mit dem St. Vincenz Krankenhaus Datteln erarbeitet.

Nach Festlegung des Studienprotokolls wurden ein standardisierter Anamnese-Bogen, ein Untersuchungsblatt, ein Aufklärungsblatt für die Schwangere und die schriftliche Einwilligung der Patientin formuliert (siehe Anlage).

Ein Antrag auf Genehmigung der Studie wurde bei der Ethikkommission der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster eingereicht. Nach Erhalt des schriftlichen positiven Votums wurde mit der Patientinnen-Rekrutierung an den zunächst zwei Perinatalzentren Level 1 begonnen. Im März 2011 schloss sich als dritte Einrichtung das Evangelische Krankenhaus Oberhausen der Studie an. Insgesamt umfasste die Patientinnenrekrutierung den Zeitraum von November 2009 bis März 2012.

### 2.2 Das Patientinnenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft, die sich mit vorzeitigen Wehen oder Zervixinsuffizienz zwischen der 24+0 und 33+6 SSW notfallmäßig in unserem Kreissaal vorstellten oder vom Facharzt eingewiesen wurden, durchliefen nach Anamneseerhebung und CTG die ärztliche vaginale Untersuchung. Hier musste das phosphorylierte IGFBP-1 negativ sein und die vaginalsonographisch gemessene Zervixlänge zwischen 15 und 25 mm liegen. Bei Vorliegen dieser Einschlusskriterien wurde der Patientin die Studie durch den Arzt vorgestellt und das Aufklärungsblatt ausgehändigt. Nach schriftlicher Einwilligung zur Studienteilnahme wurde ihr nach ärztlicher Darlegung der Therapiearme die Wahl des Therapiearms freigestellt.

Eine Zervixverkürzung unter 15 mm und/ oder positiver Test auf phosphoryliertes IGFBP-1 im Zervikalsekret waren Ausschlusskriterien. Das Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft war ebenfalls ein Grund zum Ausschluss aus der Studie.

## 2.3 Anamneseerhebung

Mithilfe des standardisierten Erhebungsbogens wurde die Anamnese der Patientin erfasst. Hierin wurden folgende Parameter abgefragt: Alter der Schwangeren, Gravidität, Parität, geburtshilfliche Anamnese im Hinblick auf Aborte und Frühgeburten, gynäkologische Anamnese mit Augenmerk auf Konisation und Myomenukulation. Die allgemeine Anamnese erfasste Größe und Gewicht zur Berechnung des BMI, Allgemeinerkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonus, Medikamenteneinnahme und Nikotinabusus. Abschließend wurde noch mit der Frage nach dem höchsten Schulabschluss der Bildungsstand abgefragt. All diese erfassten anamnestischen oder aktuellen Schwangerschaftsrisiken wurden zwar registriert, stellten aber kein Ausschlusskriterium zur Studienteilnahme dar.

## 2.4 Berechnung der aktuellen Schwangerschaftswoche

Die Berechnung der Schwangerschaftswoche basierte auf dem Eintrag der letzten Periode und des Entbindungstermins im Mutterpass auf dem Boden der Zyklusanamnese (Naegle-Regel) und der ggf. erfolgten Korrektur aufgrund der im frühsonographischen Ultraschall festgestellten Scheitel-Steiß-Länge des Embryos im ersten Trimenon.

## 2.5 Phosphoryliertes Insulin-like growth-factor binding protein1 und Actim Partus<sup>®</sup> Test

### 2.5.1 Testprinzip

Das phosphorylierte Insulin-like growth-factor binding protein1 (pIGFBP-1) ist ein Protein, das sich in phosphorylierter Form nur in den intakten Zellen der Dezidua finden lässt. Im Zervikalsekret ist es unter normalen Bedingungen nur in Spuren unter 10ug/l messbar. Kommt es im Rahmen von Kontraktionen zum Druck auf das untere Uterinsegment und auf die präzervikale deziduale Grenzschicht, werden diese Zellen destruiert und das pIGFBP-1 tritt ins Zervikalsekret aus. Aufgrund dessen ist dieser Test unempfindlich auf Kontakt mit Urin, Sperma oder kleineren Blutbeimengungen.

Die qualitative Messung dieses Proteins erfolgt im Actim Partus® Test der Firma Alere. In diesem Test erfolgt ein qualitativer, immunochromatographischer Nachweis von phIGFBP-1, das beim Durchtritt auf die auf dem Teststreifen befindlichen Antikörper (Anti-ph-IGFBP-1) trifft. Stellen sich zwei blau gefärbte Banden dar, liegt eine phIGFBP1-Konzentration von mindestens 10ug/l vor und der Test ist positiv. Bei Werten darunter färbt sich nur die Kontrollbande an, er wird dann als negativ bewertet. In bisherigen Studien wurde für den Test ein hoher negativer Vorhersagewert für die folgenden 7 Tage von 92,5- 98% mit einer Spezifität von 86,2 nachgewiesen.

### 2.5.2 Handhabung und Auswertung des Tests

Hierzu erfolgt zunächst in der Spekulumuntersuchung die Applikation eines Polyester-Tupfers in die Zervix. Nach 10 Sekunden wird dieser entfernt und für weitere 10 Sekunden in einer Pufferlösung gelöst. Anschließend entfernt man den Tupfer aus der Lösung und stellt einen Teststreifen senkrecht in das Medium, bis die gesamte Bande mit der Pufferlösung durchzogen ist. Dann wird der Teststreifen aus der Lösung genommen und horizontal abgelegt. Nach 5 Minuten liegt das Testergebnis vor. Bei negativem Test ist nur die blau gefärbte Kontrollbande darstellbar. Ist auch ein zweiter blauer Indikatorstreifen zu sehen, dann ist der Test positiv.

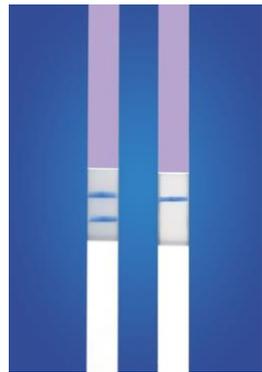
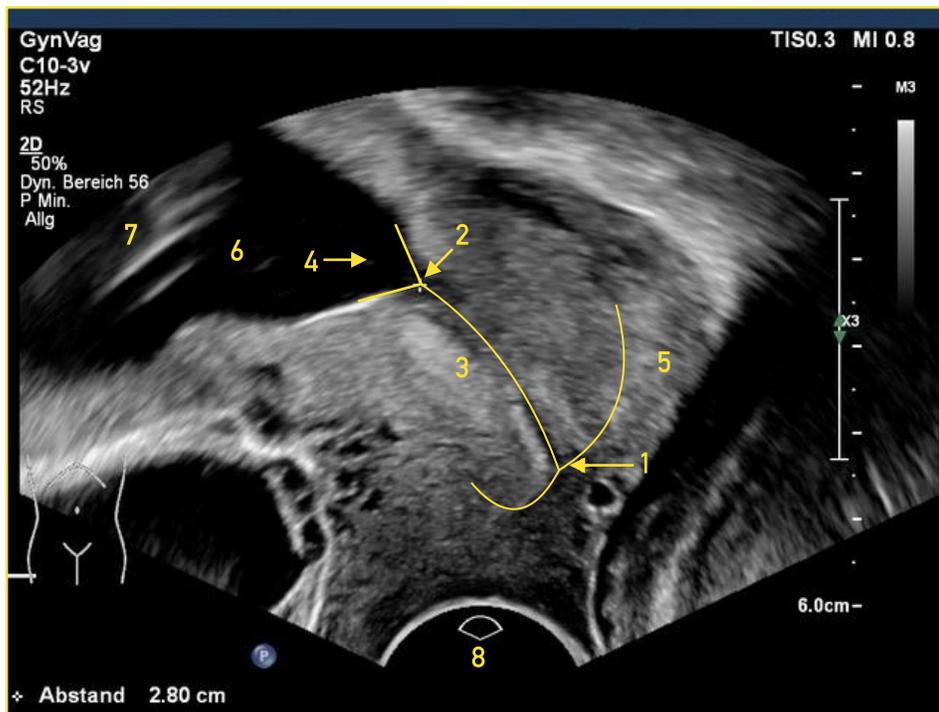


Abb. 2: Teststreifen mit positivem und negativem Ergebnis

## 2.6 Transvaginalsonographie

Die Transvaginalsonographie (TVS) gehört zur Routineuntersuchung der Patientin mit vorzeitigen Wehen oder Zervixinsuffizienz. Die Untersuchung erfolgt in Steinschnittlage. Der 6,5 MHz-Vaginalschallkopf wird nach Abdeckung mit einem sterilen Fingerling

vorsichtig in die Vagina eingeführt. Die Darstellung der Zervix erfolgt in der Sagittalebene. Zunächst wird der echoreiche Zervikalkanal längs mit Os internum und Os externum klar dargestellt. Das Bild wird auf ca. zwei Drittel des Bildschirms vergrößert. Dann zieht man die Vaginalsonde soweit zurück, dass kein Druck mehr auf die Zervix ausgeübt wird, da sich die Zervixlänge bei Druckausübung durch den Schallkopf iatrogen elongiert zeigen kann. Der echoreiche Zervikalkanal-Reflex wird manuell gemessen. Man wiederholt die Messung unter Provokation durch sanft ausgeübten manuellen Druck auf das Abdomen der Patientin. Die kürzeste gemessene Zervixlänge wird auf dem Untersuchungsblatt dokumentiert.



- |                 |                  |
|-----------------|------------------|
| 1 Os externum   | 5 Fornix vaginae |
| 2 Os internum   | 6 Fruchtwasser   |
| 3 Zervikalkanal | 7 Fet            |
| 4 Trichter      | 8 Schallkopf     |

Abb. 3: Sonographische Darstellung und Grafik Zervixlänge

## 2.7 Untersuchungsablauf

In der körperlichen Untersuchung erfolgte zunächst in der SpekulumEinstellung die Applikation eines Polyestertupfers in die Zervix zur Durchführung des oben beschriebenen Tests auf phosphoryliertes IGFBP-1. Dann wurde ein mikrobiologischer

Abstrich der Vagina auf allgemeine Erreger und Chlamydien durchgeführt. Anschließend wurde die sonographische Zervixlänge nach oben genanntem Verfahren ermittelt. Ergänzend erhielt jede Patientin eine Infektlaborkontrolle mit Leukozytenzahl und CRP sowie eine Urinstatus-Erhebung.

## 2.8 Therapie im Studien- und Kontrollarm

In der Kontrollgruppe erfolgte die leitliniengerechte Therapie der frühgeburtsbedrohten Patientin durch Gabe von Betamethason 2 x 12mg i.m. im Abstand von 24 Std. unter tokolytischer Abdeckung bei Wehentätigkeit. Im Studienarm wurde auf die Fenoterol- und Betamethason-Gaben verzichtet. Nach schriftlicher Einwilligung wurde die Patientin in die Studiengruppe aufgenommen. Lehnte sie die Teilnahme ab, gelangte sie in den Kontrollarm.

Alle Patientinnen wurden initial stationär aufgenommen und körperliche Schonung wurde angeraten. Zeigte sich bei den Patientinnen eine bakterielle Vaginose, wurde eine antibakterielle Therapie eingeleitet, entweder mit lokaler Applikation von Lactose-Bakterien, antiseptischen Vaginalspülungen oder einer oralen bzw. intravenösen Antibiotikatherapie über 7 Tage. Bei pathologischem Urinstatus wurde eine Urinkultur angelegt, eine antibiotische Anbehandlung bis zum Erhalt des Antibiogramms erfolgte.

Alle Patientinnen erhielten in 7tägigen Abständen eine Verlaufskontrolle, in der überprüft wurde, ob die Einschlusskriterien weiterhin gegeben waren: das phosphorylierte IGFBP-1 musste wiederum negativ und die sonographische Zervixlänge durfte nicht unter 15mm verkürzt sein. War mindestens eines der beiden Kriterien nicht mehr gegeben, wurde die Patientin aus der Studie ausgeschlossen.

Im Studienarm erhielt die Patientin zu dem Zeitpunkt dann die Lungenreifeinduktion mit Betamethason 12mg i.m. im Abstand von 24 Stunden und je nach klinischem Befund auch eine tokolytische Therapie während dieser Phase und wurde in der Kontrollgruppe weiterbeobachtet.

Mit Erreichen von 34+0 SSW und damit dem Abschluss des therapielevanten Zeitfensters der drohenden Frühgeburt war die Studienphase der Schwangeren abgeschlossen.

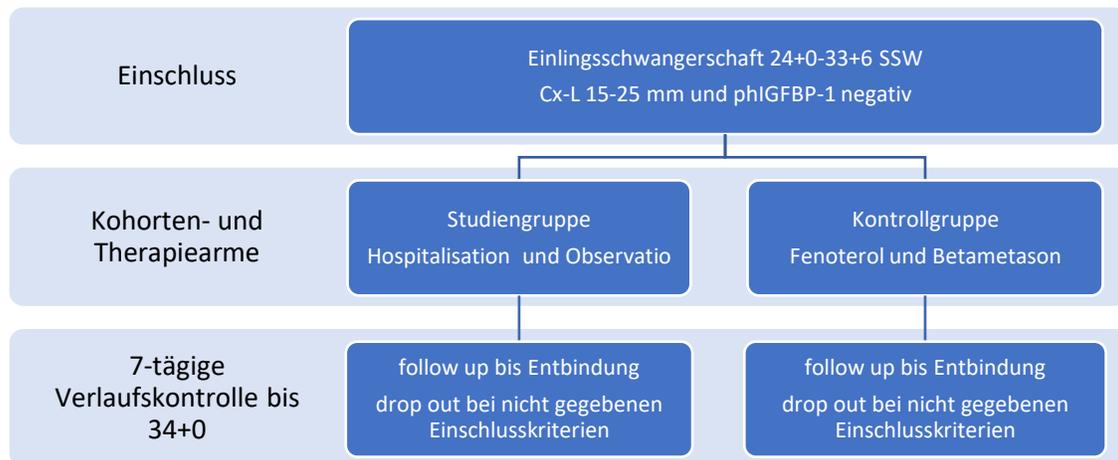


Abb. 4 Studienalgorithmus

## 2.9 Erfassung der Geburt

Die Mehrzahl der Patientinnen stellte sich zur Entbindung in den teilnehmenden Zentren vor, ihre Entbindungsdaten waren hierdurch bereits digital erfasst. In vier Fällen konnte wegen Umzugs und Fachärztewechsel der weitere Schwangerschaftsverlauf nicht mehr ermittelt werden.

## 2.10 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 24.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Auswertung der beiden Gruppen. Bei den metrischen Variablen wurde für beide Kohorten die Anzahl der betrachteten Werte, der Mittelwert, die Standardabweichung, die obere und die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für den Mittelwert, das 25-ste Quartil, der Median (50-stes Perzentil), das 75-ste Quartil, sowie Minimum und Maximum berechnet. Für die kategoriellen Variablen wurden absolute Häufigkeiten (Anzahlen) und relative Häufigkeiten (Prozente) berechnet.

In den beiden Kohorten wurden die metrischen Variablen mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Wenn hierbei eine Normalverteiltheit abgelehnt wurde ( $p < 0,05$ ), wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige, nicht normalverteilte Stichproben herangezogen,

da er keine Verteilungsannahmen erfordert. Die normalverteilten metrischen Variablen wurden mittels des t-Tests verglichen.

Innerhalb einer Subanalyse wurde jeweils der „BMI“, die „Tragzeit bei ED“ sowie die „Zervixlänge bei ED“ und „SSW bei ED“ in drei Kategorien eingeteilt. Diese neuen kategoriellen Variablen wurde anschließend jeweils zwischen den beiden Gruppen mittels des Chi-Quadrat-Tests verglichen.

Neben der Berechnung der Vierfeldertafel und der Prävalenz der Frühgeburtlichkeit in unserer Studie wurde zur Veranschaulichung des Einflusses der Sensitivität und 1-Spezifität des phosphorylierten IGFBP-1 eine ROC-Kurve angefertigt.

Desweiteren wurden in den grafischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, zur Veranschaulichung der Mittelwerte bei normalverteilten Stichproben Fehlerbalken verwendet, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite die Standardfehler aufgeführt wurden. Zur Veranschaulichung der Mediane und Quantilsabstände bei nicht normalverteilten Stichproben wurden Boxplots verwendet. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei definiert als Werte, die zwischen  $1\frac{1}{2}$  - 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen und werden in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden, als Kreuze aufgetragen sind.

## 2.11 Ethikkommission

Die Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der Universität Münster lag vor.  
Registrierungsnummer: 2010-017-f-S

### 3 Ergebnisse

Im Zeitraum von November 2009 bis März 2012 wurden initial 181 Patientinnen rekrutiert.

Im Verlauf mussten 35 Patientinnen aus der Studie ausgeschlossen werden. Aufgrund von Abweichungen von den Einschlusskriterien waren dies 21 Frauen wegen einer Zervixverkürzung unter 15 mm und elf Patientinnen aufgrund eines positiven phosphorylierten IGFBP-1. Im Verlauf erhielten 24 Frauen ein Arabin Cerclage Pessar. In 8 Fällen kam es zum Ausschluss aufgrund von anderen zur Frühgeburt führenden Komplikationen, wie zum Beispiel vorzeitigem Blasensprung, Präeklampsie, IUGR und anderen. Zu den anberaumten Folgeuntersuchungen erschienen vier Patientinnen nicht mehr und mussten aufgrund des unvollständigen Datensatzes ausgeschlossen werden. (Mehrfachnennungen sind möglich.)

Bis zum Abschluss der Studie wurden bei erhalten gebliebenen Einschlusskriterien 146 Patientinnen beobachtet, davon 87 in der Studiengruppe und 59 in der Kontrollgruppe. Die 11 Patientinnen, bei denen im Verlauf das phosphorylierte IGFBP-1 positiv wurde, wurden ebenfalls weiterbeobachtet.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die demographischen Daten und das Hintergrundrisiko der beiden Gruppen mit den entsprechenden p-Werten. Es kann aufgezeigt werden, dass hierin kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht.

	Kontroll- gruppe (n=59)	Studien- gruppe (n=87)	p-Wert
<b>Alter (Jahre)</b>	30	29	0,892 <sup>1</sup>
<b>Gravidität</b>	1	2	0,856 <sup>2</sup>
<b>Parität</b>	0	0	0,920 <sup>2</sup>
<b>Risikofaktoren n (%)</b>			
<b>Z.n. Abort</b>	15 (26,3)	24 (28,6)	0,849 <sup>3</sup>
<b>Z.n. FG</b>	6 (10,5)	3 (3,6)	0,158 <sup>3</sup>
<b>Z.n. Konisation</b>	3 (5,3)	4 (4,8)	1,000 <sup>3</sup>
<b>Nikotinabusus</b>	6 (10,5)	16 (19,0)	0,238 <sup>3</sup>
<b>Hypertonus</b>	1 (1,8)	2 (2,4)	1,000 <sup>3</sup>
<b>GDM</b>	5 (8,8)	6 (7,1)	0,757 <sup>3</sup>
<b>bakt. Vaginose</b>	24 (42,1)	36 (42,9)	1,000 <sup>3</sup>
<b>HWI</b>	5 (8,8)	5 (6,0)	0,525 <sup>3</sup>

	Kontroll- gruppe (n=59)	Studien- gruppe (n=87)	p-Wert
Schulabschluss n (%)			0,78 <sup>4</sup>
Schulabschluss n (%)			0,78 <sup>4</sup>
Keiner / Unbekannt	13 (22,8)	20 (23,8)	
Hauptschule	6 (10,5)	10 (11,9)	
Mittlere Reife	23 (40,4)	38 (45,2)	
Abitur	15 (26,3)	16 (19,0)	
BMI n (%)			0,668 <sup>4</sup>
BMI <19	1 (1,8)	1 (1,2)	
BMI 20-24	35 (61,4)	57 (68,7)	
BMI >24	21 (40,7)	25 (30,1)	

Tab. 2: Demographische Daten und Hintergrundrisiko der Studienteilnehmerinnen  
 1 = t-Test, 2 = Mann-Withney-U Test, 3 = exakter Test n. Fisher,  
 4 = chi<sup>2</sup>-Test

In der Studiengruppe erreichten alle 87 Patientinnen die 34+0 SSW (100%), in der Kontrollgruppe waren dies 58 Patientinnen (98,3%). Eine Patientin (1,7%) aus der Gruppe, die trotz negativem Test vor 34+0 SSW mit vorzeitiger spontaner Wehentätigkeit entbunden wurde, hatte die Erstdiagnose in 31+6 SSW und Partus in 33+4 SSW.

Bei allen Patientinnen der Studie gelang, vom Zeitpunkt der Erstvorstellung an betrachtet, eine Schwangerschaftsprolongation um mindestens sieben Tage.

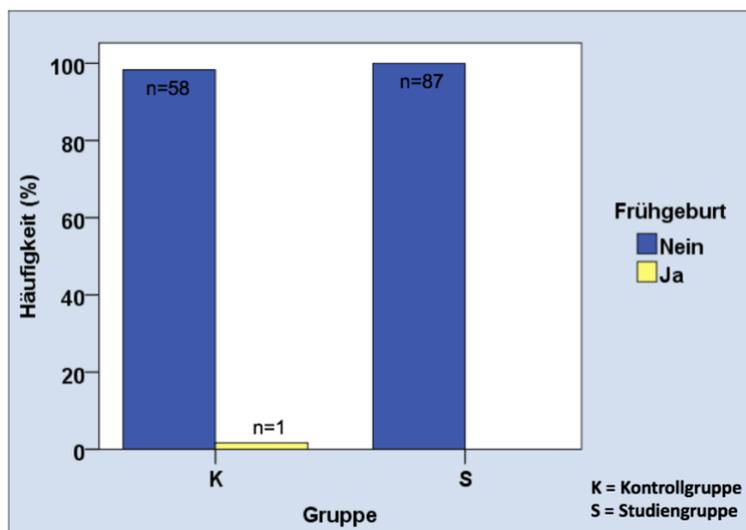


Abb. 5: Verteilung Frühgeburt vor 34+0 SSW der Kohorten K (n=59) und S (n=87)

Von den elf weiterbeobachteten Patientinnen mit positivem phosphoryliertem IGFBP-1 mussten drei vorzeitig entbunden werden. In einem Fall geschah dies bereits innerhalb von sieben Tagen nach Testung, in acht Fällen gelang die SS-Prolongation über 34+0 SSW hinaus.

Somit sind von insgesamt 157 beobachteten Frauen 152 mindestens bis zum Abschluss von 34 SSW schwanger geblieben, vier Frauen wurden vor Erreichen von 34+0 SSW entbunden. Dies entspricht einer Prävalenz der Frühgeburt vor abgeschlossenen 34+0 SSW von 2,5%.

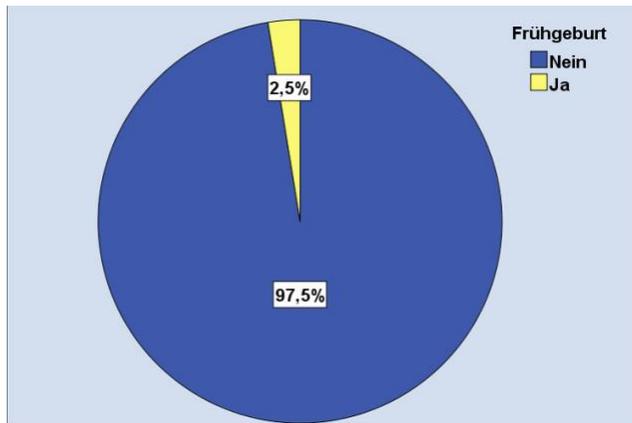


Abb. 6: Verteilung Frühgeburt <34+0SSW (n=4) auf die Gesamtpopulation (n=157)

Damit ergibt sich in unserer Studie für das Erreichen von sieben Tagen eine Sensitivität und Spezifität sowie positiver und negativer Vorhersagewert von 100%, 94%, 9% und 100% und für das Erreichen von 34+0 SSW von 75%, 95%, 27% und 99%.

### 3.1 Die Schwangerschaftswochen

#### 3.1.1 Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und somit des Einschusses in die Studie, betrug die durchschnittliche Schwangerschaftswoche 30+3 SSW. In der Studiengruppe lag der Median bei 31+0 SSW, in der Kontrollgruppe bei 30+0 SSW. Der Abbildung 7 ist eine größere Streuung bei der Kontrollgruppe mit 26+0 – 32+0 SSW im Vergleich zur Studiengruppe mit 28+0 – 32+0 SSW (25.-75. Quartil) zu entnehmen. Damit findet sich hinsichtlich dieses Parameters ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen ( $p=0,033$  im Mann-Whitney-U-Test).

Zur differenzierteren Betrachtung der beiden Kohorten erfolgte die Unterteilung der Schwangerschaftswochen in drei Untergruppen: < 28 SSW, 29-32 SSW und > 32 SSW. Diese Subgruppenanalyse der Schwangerschaftswochen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigt die unterschiedliche Zahl der Studienteilnehmer in den einzelnen Subgruppen der beiden Kohorten. So konnten für die frühen Wochen bis 27+6 SSW für die Studiengruppe mit elf Patientinnen nur 12,6% aller Studienpatientinnen gewonnen werden, fast 49,4% waren zum Einschlusszeitpunkt 28+0 – 31+6 SSW und weitere 37,9% waren in der Gruppe ab 32+0 SSW zu finden, während die Kontrollgruppe in allen drei Gruppen annähernd homogen mit je ca. 30% verteilt war.

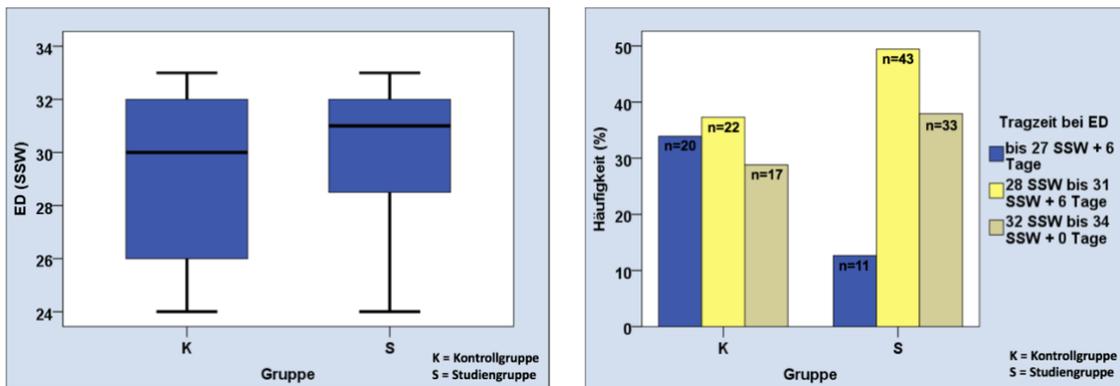


Abb. 7 und 8: SSW bei ED und Subgruppenanalyse der SSW nach Häufigkeiten in den Kohorten K (n=59) und S (n=87)

### 3.1.2 SSW bei Entbindung und Tragzeitverlängerung

Die durchschnittlich erreichte SSW bei Partus betrug in dieser Studie für beide Gruppen 38+0 SSW. Während in der Kontrollgruppe bei Erstdiagnose eine größere Streuung der Schwangerschaftswochen bestand, erfolgte die Entbindung in beiden Kohorten zwischen 36+0 und 39+0 SSW (25.-75. Quartil). Mit einem p-Wert von 0,49 liegt zum Entbindungszeitpunkt kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen vor.

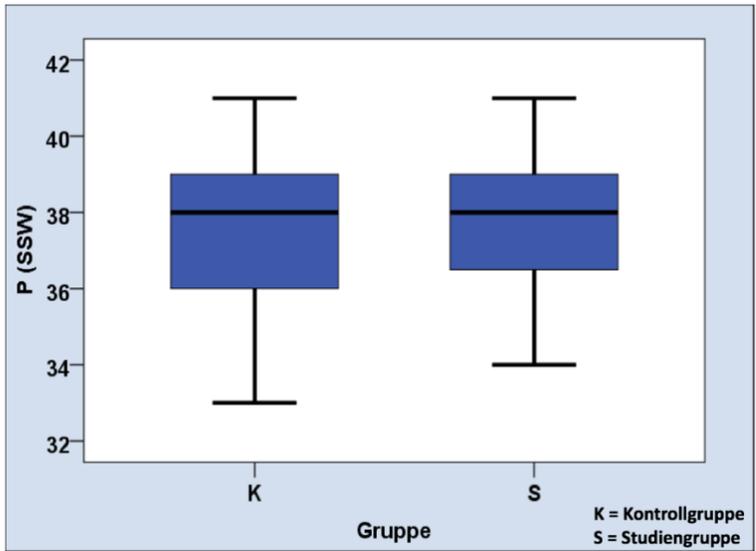


Abb. 9: SSW bei Partus in Tagen der Kohorten K (n=59) und S (n=87)

Für die Gesamtpopulation der Studie konnte eine Tragzeitverlängerung von 53 Tagen erreicht werden. In der Studiengruppe waren es 51 Tage sowie 55 Tage in der Kontrollgruppe. Die minimalste Tragzeitverlängerung betrug 8 Tage.

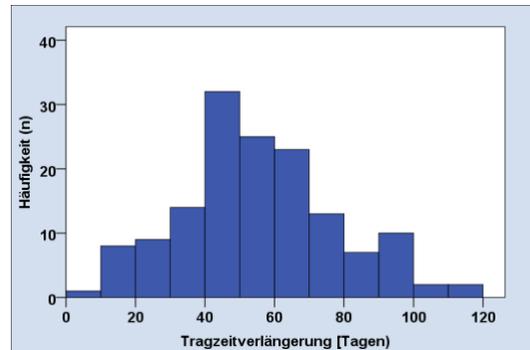
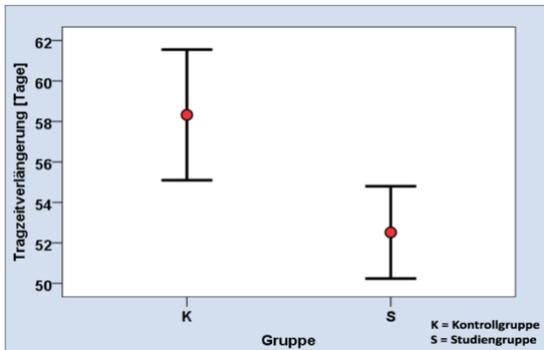


Abb. 10 und 11: Tragzeitverlängerung der Kohorten K (n=59) und S (n=87) und Verteilung der Tragzeiten der Gesamtkollektivs in Tagen (n= 146)

## 3.2 Die Zervixlänge

### 3.2.1 Zervixlänge bei Erstdiagnose und im Verlauf

Zum Zeitpunkt der Rekrutierung lag die mittlere Zervixlänge bei 21 mm und die im weiteren Schwangerschaftsverlauf kürzeste gemessene Zervixlänge betrug im Mittel 18 mm. Die Studiengruppe hatte mit 22 mm zum Einschlusszeitpunkt im Durchschnitt eine um 2 mm längere Zervix als die Kontrollgruppe. Dieser Parameter zeigt einen signifikanten Unterschied von  $p = 0,001$  zwischen den beiden Kohorten.

Auch die im weiteren Schwangerschaftsverlauf kürzeste gemessene Zervix war in der Studiengruppe ebenfalls länger als die der Kontrollgruppe (18,5 mm versus 17,5 mm) mit einer Streuung von 15-20 mm (25.-75. Quartil) in der Kontrolle und 16-21 mm in der Studie. Der Unterschied von 1 mm hält sich somit durch das 25.-75. Quartil, in der Kontrollgruppe ist die Streuung nicht mehr so groß wie zum Einschlusszeitpunkt, womit die Zervixlängen der beiden Gruppen im Schwangerschaftsverlauf keinen signifikanten Unterschied aufwiesen ( $p = 0,086$ ).

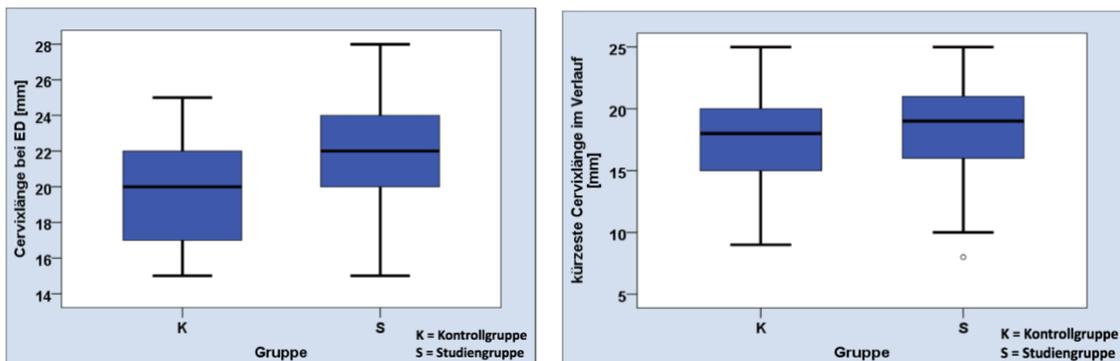


Abb. 12 und 13: Zervixlängen bei ED und kürzeste Zervixlänge im Verlauf der Kohorten K (n=59) und S (n=87)

### 3.2.2 Subgruppenanalyse der Zervixlängen

Um die exaktere Länge der Zervix und ihre Häufigkeit in Studien- und Kontrollgruppen zu untersuchen, wurde diese in drei Subgruppen unterteilt: 15-18 mm, 19-22 mm und 23-25 mm. Hierdurch konnte dargestellt werden, dass 39% aller Patientinnen der Kontrollgruppe eine Zervix bis 18 mm aufwiesen, in der Studiengruppe lag dieses Untersuchungsergebnis bei 16,1% der Patientinnen vor. In der Studiengruppe hatten nahezu 47,1% der Patientinnen zum Einschlusszeitpunkt eine Zervixlänge von 23-25

mm, was bei 23,7% der Patientinnen der Kontrollgruppe der Fall war. Die mittlere Zervixlängen-Subgruppe war mit 37% in beiden Gruppen gleich häufig vertreten.

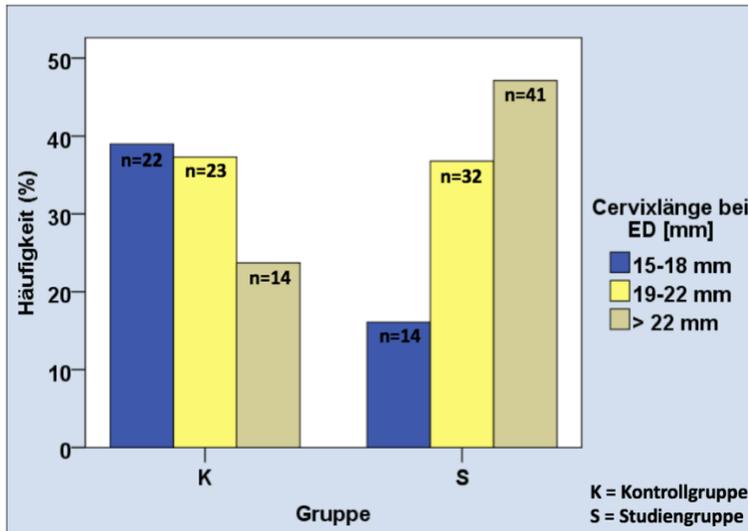


Abb. 14: Häufigkeitsverteilung der Zervixlängen-Subgruppen in den Kohorten K (n=59) und S (n=87)

3.2.3 Subgruppenanalyse der SSW im Verhältnis zur Zervixlänge bei Erstdiagnose  
 Desweiteren wurde analysiert, wie sich diese SSW-Subgruppen in Hinblick auf die Zervixlängen bei Erstdiagnose in Kontroll- und Studiengruppe verhielten. In der folgenden Grafik sieht man, dass bei der Kontrollgruppe in der Gruppe größer 32 vollendeten SSW von allen Subgruppen der Studie die kürzesten Zervixlängen zu finden waren. Diese betragen hier im Durchschnitt 19 mm mit einer Standardabweichung von 3mm. In den beiden kleineren SSW-Subgruppen war die Zervix um 1,5mm länger und somit im Mittel 20,5mm lang. Mit einem p-Wert von 0,18 kann kein signifikanter Unterschied zwischen den SSW-Subgruppen der Kontrollgruppe dargestellt werden. Die Studiengruppe zeigt in allen drei SSW-Subgruppen ähnliche Zervixlängen von 21,5 -22 mm. Die sehr kleinen SSW bei Erstdiagnose unter 28 vollendeten Wochen weisen hierbei die größte Streuung auf mit einer Standardabweichung von 3,8 cm, während diese Streubreite in den anderen beiden SSW-Subgruppen weniger groß ist mit einer Standardabweichung von 2,6-2,8mm. Auch hier besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den SSW-Subgruppen der Studiengruppe.

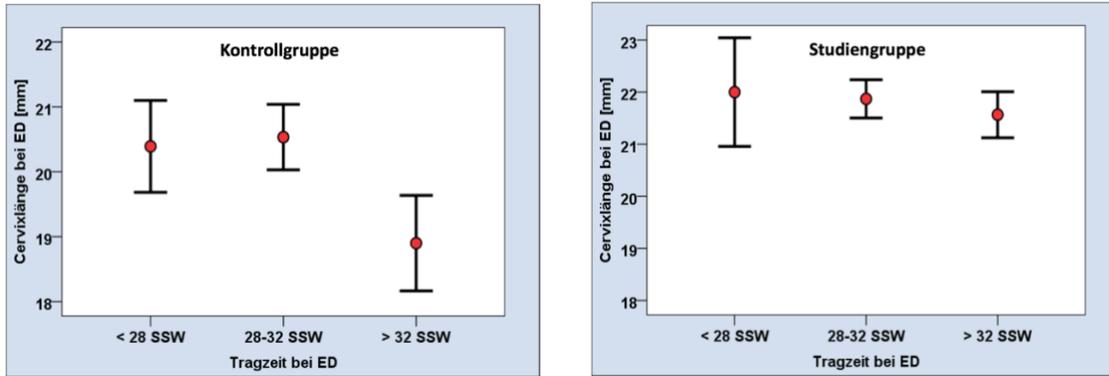


Abb 15 und 16: Länge der Zervix in den SSW-Subgruppen bei ED jeweils in der Kohorte Kontrollgruppe K (n=59) und Studiengruppe S (n=87)

### 3.2.4 Schwangerschaftsprolongation der Subgruppen

Betrachtet man in der Studienpopulation die minimal erzielte Schwangerschaftsprolongation beginnend vom Einschlusszeitpunkt in Abhängigkeit von der Zervixlängen-Subgruppe, ist zu sehen, dass keine Patientin - unabhängig von der initialen Zervixlänge - innerhalb der folgenden sieben Tage eine spontane Frühgeburt erlitt (Mindestprolongation: acht Tage). In der Gruppe der Zervixverkürzung unter 19 mm gelang in der Kontrollgruppe - und somit unter Tokolyse - mit 271 Tagen eine um sechs Tage größere Tragzeitverlängerung als es für die Studiengruppe der Fall war.

War die Zervix 19 mm oder länger, erreichte die Studiengruppe mit 271,5 Tagen im Schnitt eine um sechs Tage längere Tragzeit als die (therapierte) Kontrollgruppe. Und in der Subgruppe der Zervixlänge 22-25mm findet sich in der Kontrollgruppe trotz Therapie die größte Streuung mit einer Standardabweichung von 14 Tagen bei einem Mittelwert von 263 Tagen. In der Studiengruppe ohne Therapie erreicht diese Subgruppe durchschnittlich 266 Tage (Standardabweichung 13,5 Tage). Zwischen den Subgruppen der Kontrolle findet sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,79$ ) ebenso wenig in der Studiengruppe ( $p=0,59$ ).

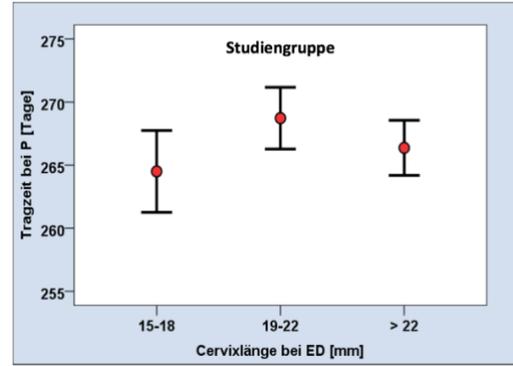
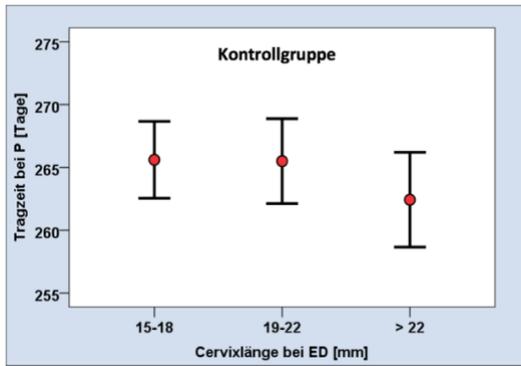


Abb 17 und 18: Subgruppenanalyse Zervixlänge bei ED im Verhältnis zur Tragzeit bei Partus der beiden Kohorten Kontrollgruppe K (n=59) und Studiengruppe S (n=87)

### 3.3 phosphoryliertes IGFBP-1

Ein negativer Test auf phosphoryliertes IGFBP-1 im Zervikalsekret galt als Einschlusskriterium und war somit in der Studienpopulation immer negativ geblieben. Bei elf Patientinnen wurde er in der Verlaufskontrolle positiv, in drei Fällen resultierte im Verlauf eine Frühgeburt vor 34+0 SSW, was in einem Fall innerhalb der sieben Tage nach Testung geschah.

Hieraus ergibt sich folgende Vierfeldertafel für eine Tragzeitverlängerung bis sieben Tage nach Einschluss und Erreichen von 34+0 SSW:

	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
<b>Entbindung &lt; 7 Tage</b>	100%	94%	9%	100%
<b>Entbindung &lt; 34+0 SSW</b>	75%	95%	27%	99%

Tab. 4: Vierfeldertafel

Die folgende ROC-Kurve veranschaulicht hier das Verhältnis zwischen Sensitivität und 1-Spezifität des phosphoryliertes IGFBP-1 für eine Entbindung bis 34+0 SSW in dieser Studie. Mit einem AUC-Wert von 0,85 zeigt sich seine aussagekräftige Testgüte für das Erreichen von 34+0 SSW bei negativem Testergebnis (95%- Konfidenzintervall 0,6-0,99).

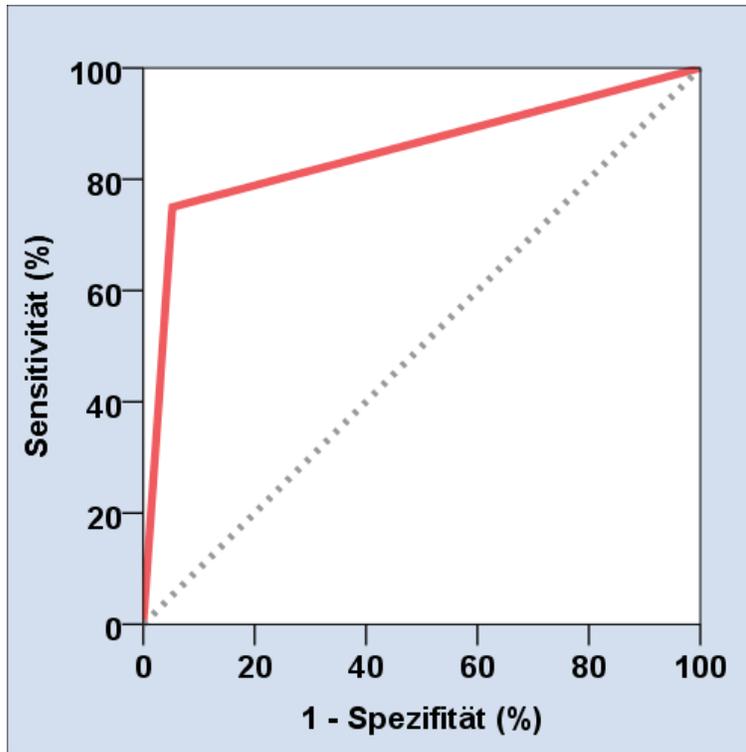


Abb. 19: ROC Kurve phosphoryliertes IGFBP-1, AUC 0,85 (95%- Konfidenzintervall 0,6-0,99)

## 4 Diskussion

### 4.1 Hintergrund

Die Entwicklung des vorliegenden Studienprotokolls erfolgte im Jahr 2009. Zu diesem Zeitpunkt lagen Phase I und II Studien zum pHIGFBP-1 zur Verfügung. In diesen wurden das Schwangerschaftsoutcome in Abhängigkeit vom Ergebnis des biochemischen Markers analysiert. Auf diese Weise wurde die Aussagekraft des pHIGFBP-1 überprüft. Insgesamt waren die Studienprotokolle allerdings sehr heterogen gestaltet, so dass die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Studie erschwert ist. Es wurden unterschiedliche Schwangerschaftswochen als Einschlusskriterium und Zielparameter definiert, teilweise erfolgte eine Verblindung zum Testergebnis und/ oder Randomisierung. In einigen Studien wurde die sonographisch gemessene Zervixlänge mit berücksichtigt, in anderen lag das Ergebnis einer digitalen Tastuntersuchung vor. Einzelne Studien betrachteten Einlings- und Zwillingschwangerschaften als Gesamtkollektiv, andere untersuchten die Gruppen differenziert (Conde-Agudelo et al., 2016).

Eines hatten sie jedoch gemeinsam: in allen Studien bei symptomatischen Patientinnen erhielten diese immer eine Lungenreifeinduktion als auch nach klinischem Ermessen eine tokolytische Therapie.

Als wesentliches Ergebnis dieses biochemischen Tests findet sich ein hoher negativer Vorhersagewert und wiederkehrend wurde angeraten, sich diese Erkenntnis zunutze zu machen (Azlin et al., 2010; Danti et al., 2011; Kwek et al., 2004). Allerdings ist bis zum heutigen Tag in keiner Studie untersucht worden, ob unter Einbeziehung des zervikalen pHIGFBP-1 ein expektativer Handlungsalgorithmus bei der klinisch symptomatischen Patientin vertretbar ist.

Grundlage der vorliegenden Studie war es, sich diesen hohen negativen Vorhersagewert zunutze zu machen. Ziel in dieser Untersuchung war eine Schwangerschaftsprolongation dieser symptomatischen, für eine Frühgeburt aber nur moderat Risiko-erhöhten Patientinnen für mindestens sieben Tage unter Vermeidung von Betamethason- und Fenoterolgaben zu erreichen. Als Endziel galt es zu klären, ob diese symptomatischen Patientinnen 34+0 SSW erreichen können. Parallel wurde zum Vergleich eine Kontrollgruppe mit gleichen Einschlusskriterien unter klassischer

Therapie mit i.v.-Tokolyse und Glucocorticoidgabe zur Lungenreifeinduktion beobachtet.

## 4.2 Die Studie

### 4.2.1 Studiendesign, Patientinnenkollektiv und Methode

Als Schlussfolgerung aus der bisherigen Studienlage definierten wir Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft mit Wehentätigkeit und Zervixverkürzung bis 15mm als moderat risikoerhöht für eine Frühgeburt und legten als oberen Grenzwert 25 mm Zervixlänge fest, um symptomatische, aber tatsächlich nicht frühgeburtsbedrohte Frauen ausschließen (Iams et al., 1996). Wir stellten die Hypothese auf, dass bei Negativität des pHIGFBP-1 eine Abstufung als Niedrig-Risiko-Gruppe möglich ist und stellten uns die Frage, ob hier eine Schwangerschaftsprolongation auch ohne symptomatisch-tokolytische Therapie gelingen kann. Konsequenter Weise sollte, da eine Frühgeburt für die folgenden sieben Tage nicht zu erwarten war, dann auch die Lungenreifeinduktion des Feten ausgelassen werden.

Als erste Studie, die auf Grundlage der Zervixlänge und des negativen pHIGFBP-1 eine von der Leitlinie abweichende Therapie ableiten wollte, wurden zunächst ausschließlich die Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft betrachtet. Zwillingschwangerschaften, die sich anamnestisch und schwangerschaftsspezifisch nochmals durch höhere Risikofaktoren und höherer Rate an Frühgeburten auszeichnen, sollten in einer separaten Untersuchung analysiert werden.

Wöchentliche Verlaufskontrollen sollten den Erhalt der Einschlusskriterien sicherstellen, bei abweichenden Befunden musste ein Ausschluss aus der Studie erfolgen und eine Lungenreifeinduktion des Feten und ggf. i.v. Tokolyse eingeleitet werden.

Die demographischen Charakteristika der Patientinnen wurden zwar erfasst, bildeten aber kein Ausschlusskriterium. Bezüglich des Alters, der Gravidität und Parität, sowie der Risikofaktoren aus der Anamnese mit stattgehabten Aborten oder Frühgeburten, der sozioökonomischen Risikofaktoren wie Bildungsstand (höchster erreichter Schulabschluss), BMI oder Nikotinabusus konnte kein signifikanter Unterschied

zwischen den beiden Kohorten gefunden werden. Wie eingangs erwähnt gehen einige dieser Faktoren mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko einher.

Auch hinsichtlich der im Schwangerschaftsverlauf gemessenen und ebenfalls mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko behafteten Komplikationen wie bakterielle Vaginose und Harnwegsinfekt waren in den Gruppen gleich verteilt. Beide Gruppen hatten ein gleich hohes Auftreten von Hypertonus und Gestationsdiabetes während dieser Schwangerschaft.

Eine Schwangerschaft ist in jeder Hinsicht eine dynamische Zeitspanne. Eine vorzeitige Entbindung aus anderen Gründen als vorzeitigen Wehen lässt sich selten prospektiv herleiten. Im Schwangerschaftsverlauf können Patientinnen diverse maternale oder fetale Komplikationen entwickeln, die zur Schwangerschaftsbeendigung zwingen. Dies können ein IUGR, diskordantes Wachstum von Gemini, die Präeklampsie, ein entgleister Gestationsdiabetes oder ein vorzeitiger Blasensprung sein, um die wichtigsten zu nennen. Auch in unserer Studie erklärt sich hierdurch ein Teil des Patientinnenschwunds während der Studienlaufzeit. Der andere ergibt sich durch die Einschlusskriterien, dessen Abweichen im Verlauf bei prospektiven Setting naturgemäß zum Studienausschluss führte.

Aufgrund mangelnder Daten über natürliche Verläufe bei Patientinnen mit mittlerem Risikoprofil wurde bewusst auf eine Randomisierung des Therapiearms verzichtet. Hierdurch gelang ein positives Votum der Ethikkommission, was die Durchführung der Studie erst ermöglichte. Durch die freie Wahl des Therapiearms nach ärztlicher Beratung lassen sich vielleicht die im weiteren aufgeführten signifikanten Unterschiede einzelner Parameter der beiden Gruppen bei Einschluss erklären.

Zum Einschlusszeitpunkt betrug die mittlere Tragzeit 30+3 SSW, es befanden sich fast 80% des Gesamtkollektivs bereits jenseits der 28+0 SSW. Dies entspricht der bekannten Häufigkeitsverteilung des Auftretens von Symptomen und erklärt, warum das Eintreten der Frühgeburt zu 80% erst jenseits 32 vollendeten Schwangerschaftswochen erfolgt (van Baaren et al., 2017). In vergleichbaren Studien mit prospektivem Setting an wehenden Patientinnen findet sich eine ähnliche mittlere Tragzeit bei Aufnahme von 30+0 SSW (Danti et al., 2011; Fuchs et al., 2017) 29+3 SSW (Eroglu et al., 2007) und 28+1 SSW (Rahkonen et al., 2009).

In unserer Studie unterschieden sich die Studien- und Kontrollgruppe signifikant hinsichtlich der Schwangerschaftswoche bei Einschluss mit einer Differenz von einer Woche ( $p=0,03$  im Mann-Whitney-U-Test). Dieser signifikante Unterschied verstärkt sich noch mehr bei der Betrachtung der Subgruppenanalyse der Schwangerschaftswochen beider Kohorten: Für die Gruppe 24+0 – 27+6 vollendete SSW konnten nur 1/3 der Patientinnen für die Studiengruppe und damit zuwartenden Therapie gewonnen werden ( $n=11$ ), während 2/3 die klassische Therapie mit Betametason und Fenoterol erhielten (Kontrollgruppe,  $n=20$ ). Der umgekehrte Effekt zeigt sich in den höheren Schwangerschaftswochen (32+0 – 34+0 vollendete Wochen) bei Einschluss in die Studie: jetzt wurden 2/3 der Patientinnen expektativ beobachtet (Studiengruppe,  $n=33$ ), während nur bei 1/3 der Patientinnen die Lungenreifeinduktion und i.v. Tokolyse appliziert wurde (Kontrollgruppe,  $n=17$ ).

Bittar et al. publizierten 2007 eine Studie des Screenings von 105 asymptomatischen Patientinnen in 24+0, 28+0 und 30+0 SSW. Bestimmt wurde jeweils der pHIGFBP-1 sowie die Zervixlänge. Sie konnten beobachten, dass umso kleiner die Schwangerschaftswoche war, desto größer war der Anteil an Entbindungen < 34+0 SSW trotz negativem pHIGFBP-1 und einer Zervixlänge von mindestens 20mm mit einer Prävalenz von 2,7% in der 24+0 SSW, 1,4% in der 28+0 SSW und 0% in der 30+0 SSW (Bittar et al., 2007). Dieses Ergebnis spiegelt sich im Rekrutierungsverhalten unserer Studie wieder, wo insbesondere die kleinen Schwangerschaftswochen bei Erstdiagnose verstärkt dem Kontrollarm zugeführt wurden.

Wie die Subgruppenanalyse zeigt, hatten in der Studiengruppe nur 15% aller Frauen eine Zervixlänge von 15-18mm, während bei allen anderen eine Zervixlänge von mindestens 19mm gemessen wurde (Median 22mm). Das stellt sich in der Kontrollgruppe anders dar, wo sich in jeder der drei Subgruppen etwa ein Drittel der Patientinnen wieder findet (Median 20mm).

Auch dieser Effekt lässt sich auf die fehlende Randomisierung zurückführen. So scheint der Kliniker bei sehr kurzer Zervixlänge die Empfehlung zur klassischen Therapie und damit vorsorglichen Lungereifeinduktion des Feten auszusprechen in Hinblick auf die hohe Morbidität und Mortalität der Frühgeborenen.

Eine Studie, die wir zu dieser Fragestellung finden konnten, stammt von Alfirevic et al., allerdings beschränkt er sich hierin alleinig auf die Zervixlänge bei symptomatischer Patientin. In seinem Studiendesign erfolgte eine Randomisierung, bei welchen wehenden Frauen ergänzend eine Zervixlängenmessung erfolgen sollte und bei

welchen nicht und analysierte die dort gewählten Therapiepfade. Im Ergebnis findet sich, dass, wenn den Ärzten bekannt war, dass die Zervix mindestens eine Länge von 15 mm hatte, sie ein expektatives Management ohne Lungenreifeinduktion favorisierten. Die Gruppe an Ärzten, denen diese Information verwehrt blieb, therapierte jede der symptomatischen Patientinnen. Ebenso wie in der vorliegenden Studie, demaskiert Alfirevic, dass dieses im expektativen Studienarm nicht in Risikoerhöhung durch erhöhte Frühgeburtsrate resultierte, da keine Patientin mit einer Zervix über 15mm binnen sieben Tagen entbunden werden musste. (Alfirevic et al., 2007).

#### 4.2.2 Betrachtung der Zielparameter

In unserer Studie gelang von 146 symptomatischen Patientinnen mit erhaltenen Einschlusskriterien bei allen eine Prolongation um sieben Tage nach Erstdiagnose und 145 Patientinnen erreichten mindestens die 34+0 SSW, unabhängig davon, ob die Wehen mit Tokolytika therapiert wurden oder nicht.

Von den 11 Patientinnen mit im Verlauf positivem phIGFBP-1 kam es bei dreien zur Frühgeburt, davon einmal innerhalb der sieben Tage nach Testung.

Die hier erreichte Prävalenz von 2,5 % für eine Frühgeburt gleicht damit der Prävalenz asymptomatischer Patientinnen (2-3%), wie sie Celik et al. in der Analyse von 58 000 Patientinnen finden konnten (Celik et al., 2008).

Der negative Vorhersagewert von 99% bei einer Spezifität von 95% bestätigt die Hypothese, dass das Kollektiv mit den hier festgelegten Einschlusskriterien richtig als Niedrig-Risiko-Gruppe für eine Frühgeburt vor abgeschlossenen 34+0 Schwangerschaftswochen diskriminiert werden konnte.

Auch Danti untersuchte 102 wehende Patientinnen hinsichtlich der Schwangerschaftsprolongation in Bezug auf die Zervixlänge und das phIGFBP-1. War die Zervixlänge unter 30mm wurde das zervikale phIGFBP-1 bestimmt, zu dessen Ergebnis die behandelnden Ärzte verblindet waren. Nach klinischem Ermessen erhielten ca. 50% der Patientinnen eine RDS-Prophylaxe. In seinem Kollektiv konnte er nachweisen, dass bei Zervixverkürzung zwischen 20-30mm (Median 23mm) und negativem phIGFBP-1 die Prävalenz für eine Frühgeburt innerhalb der folgenden sieben Tage bei 2,4% liegt und für das Erreichen von 34+0 SSW 7,3% beträgt. So ergibt sich in dieser Gruppe bei Kombination der beiden Untersuchungen für die Entbindung bis 7 Tage einen negativen prädiktiven Wert von 100% bei einer Spezifität von 73%. Für 34+0 SSW beträgt der negative prädiktive Wert 97% und die Spezifität 74%. Damit erreicht

er ein ähnliches Ergebnis wie in unserer Studie, auch wenn in unserem Kollektiv die Zervixlänge hiervon abweichend mit 15-25mm festgelegt war.

Ebenfalls kam Eroglu in seiner Studie an symptomatischen Patientinnen bei negativem pHIGFBP-1 und einer Zervixverkürzung unter 25 mm trotz Therapie aller Patientinnen ebenfalls auf einen negativen prädiktiven Wert und Spezifität von je 97,1% (Eroglu et al., 2007).

Ebenso verhält es sich in der Studie von Azlin, der pHIGFBP-1 und Zervixlänge kombinierte. War der Test negativ und die Zervixlänge über 25mm, erreichte er einen negativen prädiktiven Wert von 97,8% und eine Spezifität von 97,8%. Da in dieser Studie die Ärzte zum Ergebnis der Zervixlänge verblindet waren, konnte auch er beobachten, dass 67% der Patientinnen zur stationären Therapie aufgenommen wurden. 24% erhielten eine tokolytische Therapie, obgleich nur in 16% eine Zervix von unter 25mm vorlag (Azlin et al., 2010).

Diese Ergebnisse spiegeln die Schwierigkeit der Differenzierung der echten, zur Frühgeburt führenden Wehen von frustranen Kontraktionen wider, was allgemein das Dilemma der Therapiefindung und die Tendenz zur Übertherapie erklärt.

Innerhalb unserer Studie wurde bei den 87 Patientinnen der Studiengruppe auf die Betamimetika- und Corticoidgabe verzichtet. Alle 87 Frauen erreichten die 34+0 SSW. Von 59 Kontrollgruppenpatientinnen, so kann man retrospektiv betrachtend sagen, sind 58 Frauen unnötiger Weise der Corticoid- und Betamethasonmedikation ausgesetzt worden. Andererseits wäre hier ohne Therapie einem frühgeborenen Kind die Lungenreife verwehrt geblieben.

Alle 11 Patientinnen mit im Verlauf positivem Testergebnis erhielten Steroide, so dass hierdurch drei frühgeborene Kinder unter dem Schutz einer abgeschlossenen RDS-Prophylaxe geboren werden konnten.

In unserer Studie unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich Schwangerschaftswoche bei Einschluss und der initialen Zervixlänge signifikant. Die Subgruppe mit sehr kurzer Zervix erzielte untherapiert die kürzeste Schwangerschaftsprolongation und die Zervixverkürzung unter Tokolyse schritt weniger

stark voran als ohne Therapie. Dennoch erreichten beide Gruppen in der Gesamtschau im Mittel die 38+0 SSW (36+0 - 39+0 SSW).

Dieses Ergebnis wirft erneut auch die Frage nach der Effektivität, dem klinischen Einsatz und dem Nutzen der wehenhemmenden Therapie auf. Insbesondere, da die Wehentätigkeit lediglich ein Tertiärsymptom ist und isoliert betrachtet keine genaue prospektive Aussagekraft besitzt, ob es zur Frühgeburt kommen wird. (Doret et al., 2016; Haas et al., 2012; Husslein et al., 1995; Tan et al., 2006).

### 4.3 Fazit und Zukunftsblick

Das phIGFBP-1 bestätigt auch in unserer Studie bei frühgeburtsbedrohter Patientin mit Zervixverkürzung und Einlingsschwangerschaft einen hohen negativen Vorhersagewert für die sieben Tage nach Testung und für das Erreichen von 34+0 SSW.

Die beobachtete Studiengruppe hat zu 100% die 34+0 SSW und somit das Primärziel, als Niedrig-Risiko-Kollektiv detektiert zu werden, erreicht.

Berücksichtigt man, dass sich diese Gruppe vor allem aus Schwangeren jenseits von 28+0 SSW und einer Zervixverkürzung bis 19 mm zusammensetzt, hält in diesem Rahmen der negative phIGFBP-1 dem Ziel, eine Schwangerschaftsprolongation um sieben Tage und sogar 34+0 SSW zu erreichen, stand. Die symptomatisch-tokolytische Therapie und die RDS-Prophylaxe ist in dieser Gruppe berechtigter Weise ausgesetzt worden. In der Kontrollgruppe konnten ebenfalls bis auf eine Patientin alle Frauen trotz Symptomatik die 34+0 SSW erreichen, auch wenn sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Schwangerschaftswoche bei Studieneinschluss und der zu diesem Zeitpunkt gemessenen Zervixlänge unterschieden. War das phIGFBP-1 negativ, ist zu 100% die Schwangerschaftsprolongation um sieben Tage gelungen.

Bis heute ist keine Studie publiziert worden, die eine differenzierte Therapie der symptomatischen frühgeburtsbedrohten Frau unter Berücksichtigung des phIGFBP-1 untersucht.

Da es trotz Symptomatik bei bis zu 70% aller Schwangeren nur zu 8% in einer Frühgeburt mündet, bedarf jede symptomatische Patientin einer genauen Betrachtung und differenzierten Therapie.

In der klinischen Praxis erhält der Diagnostiker mit der Vaginalsonographie der Zervixlänge und dem pHIGFBP-1 zwei unabhängige, einfach zu ermittelnde Befunde bei wehender Patientin, aus denen er binnen Minuten eine Vorhersage bezüglich des aktuellen Risikos für eine spontane Frühgeburt ziehen kann.

Das pHIGFBP-1 hilft die symptomatische, für eine Frühgeburt jedoch nicht Hochrisiko-Betroffene zu diskriminieren. Hier darf, unter engmaschiger klinischer Beobachtung die Gabe von Betamethason und Fenoterol ausgelassen werden, solange die Zervix mindestens 20mm lang gemessen wird. Dieses vermeidet Betamimetika- und Glucocorticoid-induzierte Komplikationen bei Mutter und Fet.

Unsere Beobachtung war, dass ein negatives pHIGFBP-1-Ergebnis und die damit verbundene hohen Wahrscheinlichkeit, eine weitere Woche schwanger zu bleiben, auch psychisch stabilisierend und beruhigend auf die Patientinnen wirkte.

Eine weitere, nicht zu vernachlässigende Bedeutung ist, dass wenn bei moderat verkürzter Zervix ein negatives pHIGFBP-1 vorliegt, der unnötige Transfer in ein Perinatalzentrum vermieden und die Hospitalisationsdauer reduziert werden kann oder je nach klinischem Befund in Einzelfällen auch vollständig entfallen darf. Dieser Verzicht auf Übertherapie dürfte auch aus gesundheitsökonomischen Faktoren interessant sein.

Auf der Grundlage unserer Daten wäre eine vertiefenden Untersuchung wünschenswert, in deren Fokus die differenzierte Therapie symptomatischer Patientinnen auf dem Boden der Befunde von Zervixlänge und pHIGFBP-1 steht.

Insbesondere wäre es wünschenswert Kollektive mit größerer Fallzahl zur besseren Überprüfung unserer Tendenz zu untersuchen. Auf dem Boden unserer Ergebnisse erlaubte sich jetzt auch eine Randomisierung der Patientinnen, um so eine weitere Gleichheit der Gruppen aufzubauen und Störgrößen zu verhindern.

Wenn sich der in unserer Studie gezeigte negative prädiktive Wert bestätigt, könnte am Ende eine neue Leitlinie stehen mit dezidiertem Handlungsalgorithmus zur besseren Risikobeurteilung und differenzierten Therapie der symptomatischen Patientin unter Berücksichtigung der Zervixlänge und des pHIGFBP-1.

## 5 Zusammenfassung

Die Detektion und Prävention der drohenden spontanen Frühgeburt ist wichtig, da die perinatale Morbidität und Mortalität bei Frühgeburten gegenüber den Termingeborenen deutlich erhöht ist und mittels Lungenreifeinduktion mittels Corticosteroiden herabgesetzt werden kann. Die Frühgeburtenrate in Niedersachsen liegt über die letzten 5 Jahren konstant bei 9%. Die häufigsten Ursachen spontan eingetretener Frühgeburten sind vorzeitige Wehen und vorzeitiger Blasensprung. Die drohende Frühgeburtslichkeit ist mit einer Reihe therapeutischer Maßnahmen verbunden. Diese können für Mutter und Kind mit zahlreichen Nebenwirkungen behaftet sein, zur Immobilisation führen und sind von sozioökonomischem Interesse. Die Definition des Risikokollektivs, das wirklich zur Frühgeburtslichkeit führt, ist seit Jahren Gegenstand zahlreicher geburtshilflicher Untersuchungen.

Allerdings ist die spontane Frühgeburt schwer vorherzusagen. Der Anteil an falsch-positiver klinischer Einschätzung ist groß und damit einhergehend die Zahl der übertherapierten Patientinnen und deren ungeborener Kinder.

Neben der Zervixlänge waren biochemische Marker aus Vaginal- und Zervikalsekret Gegenstand zahlreicher Untersuchungen zur Besserung Eingrenzung der wirklich frühgeburtsbedrohten Patientin.

In den intakten Zellen der Dezidua befindet sich ein phosphoryliertes Protein, das phIGFBP-1 (insulin-like growth factor-binding protein 1). Bei vorzeitiger zervixwirksamer Wehentätigkeit kann die Dezidua beschädigt werden, was zu einer Freisetzung von phIGFBP-1 führen kann. Im Zervikalsekret wird sodann phIGFBP-1 mittels Actim Partus Test® der Firma Alere nachgewiesen werden. Die bisherigen Phase I-II Studien konnten bei negativem Ergebnis das Frühgeburtsrisiko für die folgenden sieben Tage mit einer Spezifität von 92- 98,5% ausschließen. Die Stärke des Tests beruht auf diesem hohen negativen prädiktiven Wert.

Mit dieser Studie wurde dieser Marker bei negativem Testergebnis zur Definition eines Niedrig-Risikokollektivs bezüglich Frühgeburtslichkeit bei symptomatischen Patientinnen mit einer Zervixlänge zwischen 15 und 25mm untersucht. Neben der Vaginalsonographie, bakteriellem Vaginalabstrich und Infektparametern wurde bei 157 Frauen das zervikale ph IGFBP-1 bestimmt. Bei erfüllten Einschlusskriterien erfolgte

nach schriftlicher Einwilligung die Einteilung der Patientinnen in zwei Gruppen, wovon eine der Lungenreifeinduktion und i.v-Tokolyse zugeführt, die andere expektativ observiert wurde. Ziel war die Identifikation symptomatischer Patientinnen ohne Frühgeburtsrisiko und die Schwangerschaftsprolongation um sieben Tage sowie das Erreichen von 34+0 SSW ohne o.g. Therapie.

Auch wenn sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Schwangerschaftswoche bei Erstdiagnose und Aufnahme in die Studie und der zu dem Zeitpunkt gemessenen Zervixlänge signifikant unterschieden (20 vs 22mm Zervixlänge und 30 vs 31 SSW), konnte dennoch in dieser Studie demonstriert werden, dass mit dieser Methode eine Diskriminierung der nicht frühgeburtsbedrohten Patientin gelingt.

Von 146 symptomatischen Patientinnen mit erhaltenen Einschlusskriterien gelang bei allen eine Prolongation um sieben Tage nach Erstdiagnose und 145 Patientinnen erreichten mindestens die 34+0 SSW, unabhängig davon, ob die Wehen mit Tokolytika therapiert wurden oder nicht. Beide Gruppen erreichten im Schnitt 37+3 SSW.

Es ergab sich somit ein negativen Vorhersagewert von 99% bei einer Spezifität von 95% für das Erreichen von mindestens 34+0 SSW.

Die niedrige Prävalenz von 2,5% für eine Frühgeburt vor 34+0 SSW bei einer Zervixverkürzung zwischen 15-25 mm bei negativem zervikalen pHIGFBP-1 bestätigt die Hypothese, dass diese Gruppe von Patientinnen trotz Symptomatik zwischen 24+0 und 33+6 SSW als Niedrig-Risiko-Kollektiv diskriminiert werden kann und hier das Vorenthalten der Applikation von Betametason und Fenoterol gerechtfertigt ist.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit ist es von Interesse, eine weiterführende Studie mit größeren Fallzahlen und einer Randomisierung bezüglich der Therapiearme zur weiteren Objektivierbarkeit der in dieser Studie gefundenen Tendenz zu überprüfen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Adams, TM, Kinzler, WL, Chavez, MR, Vintzileos, AM (2015). The timing of administration of antenatal corticosteroids in women with indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 212: 645.e1-4.
2. Alfirevic, Z, Allen-Coward, H, Molina, F, Vinuesa, CP, Nicolaides, K (2007). Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29: 47-50.
3. AQUA (2013). German Hospital Quality Report 2013. <https://www.europeristat.com/images/AQUA-German-Hospital-Quality-Report-2013.pdf> (zuletzt abgerufen 2015)
4. Asztalos, E, Willan, A, Murphy, K, Matthews, S, Ohlsson, A, Saigal, S, Armson, A, Kelly, E, Delisle, MF, Gafni, A, Lee, S, Sananes, R, Rovet, J, Guselle, P, Amankwah, K (2014). Association between gestational age at birth, antenatal corticosteroids, and outcomes at 5 years: multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study at 5 years of age (MACS-5). *BMC Pregnancy Childbirth* 14: 272.
5. Azlin, MI, Bang, HK, An, LJ, Mohamad, SN, Mansor, NA, Yee, BS, Zulkifli, NH, Tamil, AM (2010). Role of pHIGFBP-1 and ultrasound cervical length in predicting pre-term labour. *J Obstet Gynaecol* 30: 456-9.
6. Benoist, G (2016). [Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 45: 1346-63.
7. Bittar, RE, da Fonseca, EB, de Carvalho, MH, Martinelli, S, Zugaib, M (2007). Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29: 562-7.
8. Brabant, G (2016). [Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 45: 1247-60.
9. Bryce, J, Boschi-Pinto, C, Shibuya, K, Black, RE (2005). WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 365: 1147-52.
10. Celik, E, To, M, Gajewska, K, Smith, GC, Nicolaides, KH (2008). Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31: 549-54.
11. Chandiramani, M, Di Renzo, GC, Gottschalk, E, Helmer, H, Henrich, W, Hoesli, I, Mol, B, Norman, JE, Robson, S, Thornton, S, Shennan, A (2011). Fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm birth: a European perspective. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24: 330-6.
12. Compan, C, Rossi, A, Piquier-Perret, G, Delabaere, A, Vendittelli, F, Lemery, D, Gallot, D (2015). [Prediction of spontaneous preterm birth in symptomatic patients: A review]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 44: 740-51.

13. Conde-Agudelo, A, Romero, R (2016). Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 214: 57-73.
14. Crane, JM, Van den Hof, M, Armson, BA, Liston, R (1997). Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations. *Obstet Gynecol* 90: 357-63.
15. Crowley, PA (1995). Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 173: 322-35.
16. Crowther, CA, Doyle, LW, Haslam, RR, Hiller, JE, Harding, JE, Robinson, JS (2007). Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 357: 1179-89.
17. Danti, L, Prefumo, F, Lojacono, A, Corini, S, Testori, A, Frusca, T (2011). The combination of short cervical length and phIGFBP-1 in the prediction of preterm delivery in symptomatic women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24: 1262-6.
18. Dejardins, PR (2008). Comparing the clinical effectiveness of Fetal Fibronectin and IGFBP-1 measurements in cervico-vaginal secretions, in predicting preterm deliveries. *Clinical Chemistry* 54, No 6, Supplement: A39.
19. Doret, M, Kayem, G (2016). [Tocolysis for preterm labor without premature preterm rupture of membranes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 45: 1374-98.
20. Elizur, SE, Yinon, Y, Epstein, GS, Seidman, DS, Schiff, E, Sivan, E (2005). Insulin-like growth factor binding protein-1 detection in preterm labor: evaluation of a bedside test. *Am J Perinatol* 22: 305-9.
21. Eroglu, D, Yanik, F, Oktem, M, Zeyneloglu, HB, Kuscu, E (2007). Prediction of preterm delivery among women with threatened preterm labor. *Gynecol Obstet Invest* 64: 109-16.
22. French, NP, Hagan, R, Evans, SF, Mullan, A, Newnham, JP (2004). Repeated antenatal corticosteroids: effects on cerebral palsy and childhood behavior. *Am J Obstet Gynecol* 190: 588-95.
23. Fuchs, F, Houllier, M, Leparco, S, Guyot, A, Senat, MV, Fernandez, H (2017). Performance of cervical phIGFBP-1 test alone or combined with short cervical length to predict spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Sci Rep* 7: 10856.
24. Gaddlin, PO, Finnstrom, O, Wang, C, Leijon, I (2008). A fifteen-year follow-up of neurological conditions in VLBW children without overt disability: relation to gender, neonatal risk factors, and end stage MRI findings. *Early Hum Dev* 84: 343-9.
25. Garite, TJ, Kurtzman, J, Maurel, K, Clark, R (2009). Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 200: 248.e1-9.
26. Goffinet, F (2005). Primary predictors of preterm labour. *Bjog* 112 Suppl 1: 38-47.

27. Goldenberg, RL, Culhane, JF, Iams, JD, Romero, R (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371: 75-84.
28. Goldenberg, RL, Iams, JD, Mercer, BM, Meis, PJ, Moawad, AH, Copper, RL, Das, A, Thom, E, Johnson, F, McNellis, D, Miodovnik, M, Van Dorsten, JP, Caritis, SN, Thurnau, GR, Bottoms, SF (1998). The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. *Am J Public Health* 88: 233-8.
29. Goldenberg, RL, Iams, JD, Miodovnik, M, Van Dorsten, JP, Thurnau, G, Bottoms, S, Mercer, BM, Meis, PJ, Moawad, AH, Das, A, Caritis, SN, McNellis, D (1996). The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 175: 1047-53.
30. Groome, LJ, Goldenberg, RL, Cliver, SP, Davis, RO, Copper, RL (1992). Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. The March of Dimes Multicenter Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 167: 873-9.
31. Haas, DM, Caldwell, DM, Kirkpatrick, P, McIntosh, JJ, Welton, NJ (2012). Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *Bmj* 345: e6226.
32. Honest, H, Forbes, CA, Duree, KH, Norman, G, Duffy, SB, Tsourapas, A, Roberts, TE, Barton, PM, Jowett, SM, Hyde, CJ, Khan, KS (2009). Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 13: 1-627.
33. Husslein, P, Reisenberger, K, Leitich, C (1995). [Good sense and nonsense in tocolysis]. *Zentralbl Gynakol* 117: 300-3.
34. Iams, JD (1997). Cervical ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 10: 156-60.
35. Iams, JD, Goldenberg, RL, Meis, PJ, Mercer, BM, Moawad, A, Das, A, Thom, E, McNellis, D, Copper, RL, Johnson, F, Roberts, JM (1996). The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 334: 567-72.
36. Iams, JD, Goldenberg, RL, Mercer, BM, Moawad, A, Thom, E, Meis, PJ, McNellis, D, Caritis, SN, Miodovnik, M, Menard, MK, Thurnau, GR, Bottoms, SE, Roberts, JM (1998). The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 178: 1035-40.
37. Kirschner, W. (2009). Kosten der Früh- und Nichtfrühgeburten und die Effektivität und Effizienz von Präventionsprogrammen am Beispiel BabyCare. Online-Publikation; <https://www.baby-care.de/downloads/de-de/kostenderfrhgeburten.pdf> (Zuletzt abgerufen am 02.08.2018)

38. Kiss, H, Petricevic, L, Martina, S, Husslein, P (2010). Reducing the rate of preterm birth through a simple antenatal screen-and-treat programme: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 153: 38-42.
39. Kumari, A, Saini, V, Jain, PK, Gupta, M (2017). Prediction of Delivery in Women with Threatening Preterm Labour using Phosphorylated Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 and Cervical Length using Transvaginal Ultrasound. *J Clin Diagn Res* 11: Qc01-qc4.
40. Kwek, K, Khi, C, Ting, HS, Yeo, GS (2004). Evaluation of a bedside test for phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in preterm labour. *Ann Acad Med Singapore* 33: 780-3.
41. Lamont, CD, Jorgensen, JS, Lamont, RF (2016). The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labour. *Expert Opin Drug Saf* 15: 1163-73.
42. Lamont, RF (2015). Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. *Front Immunol* 6: 566.
43. Larma, JD, Iams, JD (2012). Is sonographic assessment of the cervix necessary and helpful? *Clin Obstet Gynecol* 55: 324-35.
44. Leitich, H, Brunbauer, M, Kaider, A, Egarter, C, Husslein, P (1999). Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 181: 1465-72.
45. Levin, HI, Ananth, CV, Benjamin-Boamah, C, Siddiq, Z, Son, M, Friedman, AM (2016). Clinical indication and timing of antenatal corticosteroid administration at a single centre. *Bjog* 123: 409-14.
46. Liebowitz, M, Clyman, RI (2016). Antenatal Betamethasone: A Prolonged Time Interval from Administration to Delivery Is Associated with an Increased Incidence of Severe Intraventricular Hemorrhage in Infants Born before 28 Weeks Gestation. *J Pediatr* 177: 114-20.e1.
47. Lockwood, CJ, Kuczynski, E (1999). Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med* 27: 5-20.
48. Makhlof, MA, Clifton, RG, Roberts, JM, Myatt, L, Hauth, JC, Leveno, KJ, Varner, MW, Thorp, JM, Jr., Mercer, BM, Peaceman, AM, Ramin, SM, Iams, JD, Sciscione, A, Tolosa, JE, Sorokin, Y (2014). Adverse pregnancy outcomes among women with prior spontaneous or induced abortions. *Am J Perinatol* 31: 765-72.
49. Mangham, LJ, Petrou, S, Doyle, LW, Draper, ES, Marlow, N (2009). The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. *Pediatrics* 123: e312-27.
50. McPheeters, ML, Miller, WC, Hartmann, KE, Savitz, DA, Kaufman, JS, Garrett, JM, Thorp, JM (2005). The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 192: 1325-9; discussion 9-30.

51. Meis, PJ, Goldenberg, RL, Mercer, BM, Iams, JD, Moawad, AH, Miodovnik, M, Menard, MK, Caritis, SN, Thurnau, GR, Bottoms, SF, Das, A, Roberts, JM, McNellis, D (1998). The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 178: 562-7.
52. Mohsin, M, Jalaludin, B (2008). Influence of previous pregnancy outcomes and continued smoking on subsequent pregnancy outcomes: an exploratory study in Australia. *Bjog* 115: 1428-35.
53. Navathe, R, Berghella, V (2016). Tocolysis for Acute Preterm Labor: Where Have We Been, Where Are We Now, and Where are We Going? *Am J Perinatol* 33: 229-35.
54. Neilson, JP, West, HM, Dowswell, T (2014). Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*: Cd004352.
55. Newman, RB, Goldenberg, RL, Iams, JD, Meis, PJ, Mercer, BM, Moawad, AH, Thom, E, Miodovnik, M, Caritis, SN, Dombrowski, M (2008). Preterm prediction study: comparison of the cervical score and Bishop score for prediction of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 112: 508-15.
56. Paternoster, D, Riboni, F, Vitulo, A, Plebani, M, Dell'Avanzo, M, Battagliarin, G, Surico, N, Nicolini, U (2009). Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions and sonographic cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34: 437-40.
57. Rahkonen, L, Unkila-Kallio, L, Nuutila, M, Sainio, S, Saisto, T, Rutanen, EM, Paavonen, J (2009). Cervical length measurement and cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 testing in prediction of preterm birth in patients reporting uterine contractions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 88: 901-8.
58. Razaz, N, Skoll, A, Fahey, J, Allen, VM, Joseph, KS (2015). Trends in optimal, suboptimal, and questionably appropriate receipt of antenatal corticosteroid prophylaxis. *Obstet Gynecol* 125: 288-96.
59. Romero, R, Sibai, BM, Sanchez-Ramos, L, Valenzuela, GJ, Veille, JC, Tabor, B, Perry, KG, Varner, M, Goodwin, TM, Lane, R, Smith, J, Shangold, G, Creasy, GW (2000). An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 182: 1173-83.
60. Roos, C, Borowiack, E, Kowalska, M, Zapalska, A, Mol, B, Mignini, L, Meads, C, Walczak, J, Khan, K (2013). What do we know about tocolytic effectiveness and how do we use this information in guidelines? A comparison of evidence grading. *Bjog* 120: 1588-96; discussion 97-8.
61. Rysavy, MA, Marlow, N, Doyle, LW, Tyson, JE, Serenius, F, Iams, JD, Stoll, BJ, Barrington, KJ, Bell, EF (2016). Reporting Outcomes of Extremely Preterm Births. *Pediatrics* 138.

62. Sangkomkamhang, US, Lumbiganon, P, Prasertcharoensuk, W, Laopaiboon, M (2015). Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*: Cd006178.
63. Schleussner, E (2013). The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int* 110: 227-35; quiz 36.
64. Schmitz, T, Maillard, F, Bessard-Bacquaert, S, Kayem, G, Fulla, Y, Cabrol, D, Goffinet, F (2006). Selective use of fetal fibronectin detection after cervical length measurement to predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 194: 138-43.
65. Simhan, HN, Caritis, SN (2007). Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med* 357: 477-87.
66. Stutchfield, PR, Whitaker, R, Gliddon, AE, Hobson, L, Kotecha, S, Doull, IJ (2013). Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 98: F195-200.
67. Tan, TC, Devendra, K, Tan, LK, Tan, HK (2006). Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. *Singapore Med J* 47: 361-6.
68. Tsoi, E, Akmal, S, Geerts, L, Jeffery, B, Nicolaidis, KH (2006). Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27: 368-72.
69. van Baaren, GJ, Mol, BW (2017). Re: Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. V. Berghella, M. Palacio, A. Ness, Z. Alfirevic, K. H. Nicolaidis and G. Saccone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 322-329. *Ultrasound Obstet Gynecol* 49: 301-2.
70. van Baaren, GJ, Vis, JY, Wilms, FF, Oudijk, MA, Kwee, A, Porath, MM, Scheepers, HCJ, Spaanderman, MEA, Bloemenkamp, KWM, Haak, MC, Bax, CJ, Cornette, MJM, Duvekot, JJ, Nij Bijvanck, BWA, van Eyck, J, Franssen, MTM, Sollie, KM, Vandenbussche, F, Woiski, M, Bolte, AC, van der Post, JAM, Bossuyt, PMM, Opmeer, BC, Mol, BWJ (2018). Cost-effectiveness of diagnostic testing strategies including cervical-length measurement and fibronectin testing in women with symptoms of preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 51: 596-603.

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Ursachen spontaner Frühgeburt  
Tab. 2: Demographische Daten und Hintergrundrisiko der Studienteilnehmerinnen  
Tab. 3: Vierfeldertafel  
Tab. 4: Vierfeldertafel

### 7.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Ätiologie und Pathophysiologie der spontanen Frühgeburt  
Abb. 2: Bild Teststreifen mit positivem und negativem Ergebnis  
Abb. 3: Sonographische Darstellung und Grafik Zervixlänge  
Abb. 4: Studialgorithmus  
Abb. 5: Verteilung Frühgeburt vor 34+0 SSW der Kohorten K und S  
Abb. 6: Verteilung Frühgeburt < 34+0 SSW auf die Gesamtpopulation  
Abb. 7: SSW bei ED der Kohorten K und S  
Abb. 8: Subgruppenanalyse der SSW nach Häufigkeit in den Kohorten K und S  
Abb. 9: SSW bei Partus in Tagen der Kohorten K und S  
Abb. 10: Tragzeitverlängerung der Kohorten K und S  
Abb. 11: Verteilung der Tragzeitverlängerung des Gesamtkollektivs in Tagen  
Abb. 12: Zervixlänge bei ED in den Kohorten K und S  
Abb. 13: kürzeste Zervixlänge im Verlauf in den Kohorten K und S  
Abb. 14: Häufigkeitsverteilung der Zervixlängen-Subgruppen in den Kohorten K und S  
Abb. 15: Länge der Zervix in den SSW-Subgruppen bei ED in der Kontrollgruppe  
Abb. 16: Länge der Zervix in den SSW-Subgruppen bei ED in der Studiengruppe  
Abb. 17: Subgruppenanalyse Zervixlänge bei ED im Verhältnis zur Tragzeit bei Partus in der Kontrollgruppe  
Abb. 18: Subgruppenanalyse Zervixlänge bei ED im Verhältnis zur Tragzeit bei Partus in der Studiengruppe  
Abb. 19: ROC Kurve Actim Partus Test

## 7.3 Studienblätter

### 7.3.1 Patientenaufklärung Studie

#### **Patientenaufklärung**

##### **Durchführung einer klinischen Studie zur Erkennung und Vermeidung der Frühgeburtlichkeit durch zusätzliche Berücksichtigung des Actim Partus Test®**

Sehr geehrte, liebe Patientin,

bei Ihnen liegen vorzeitige Wehen vor, die den Gebärmutterhals moderat verkürzt haben, oder Ihr Frauenarzt hat im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge einen verkürzten Gebärmutterhals diagnostiziert. Sie sind ins Krankenhaus eingewiesen worden, damit eine drohende Frühgeburt abgewendet wird.

Normaler Weise wird die Pat. jetzt zur strengen Bettruhe angehalten, sie erhält wehenhemmende Medikamente und zur Heranreifung der kindlichen Lunge wird der Patientin Cortison intramuskulär verabreicht. Diese Medikamente können bei der Patientin und ihrem Ungeborenen zum Teil erhebliche Nebenwirkungen wie Herzrasen, Hitzewallungen und Atemnot hervorrufen. Daher sind wir daran interessiert, die drohende Frühgeburt von der symptomatischen Patientin ohne Frühgeburtsbestrebung zu differenzieren und die Therapie zu optimieren.

Wir setzen zurzeit den Actim Partus Test®, einen sehr sensiblen vaginalen Abstrich, ein, durch den bei negativem Testergebnis mit hoher Wahrscheinlichkeit das Nicht-Auftreten einer Frühgeburt für die nächsten 14 Tage vorhergesagt werden kann. Dies haben zahlreiche Studien der letzten 10 Jahre belegen können.

In Ihrem Fall ist der Gebärmutterhals nur wenig unter dem Durchschnitt verkürzt und das Testergebnis war negativ. Wir möchten Ihnen daher anbieten, Sie in unsere Studie aufzunehmen. Sie werden ins Krankenhaus aufgenommen und erhalten engmaschige klinische Verlaufskontrollen. Solange der Actim Partus Test® bei Ihnen negativ bleibt, möchten wir mit der medikamentösen Therapie zurückhaltend bleiben. Haben wir Anhalt für echte Frühgeburtsbestrebungen, werden wir das mit Ihnen besprechen und Ihnen die klassische Therapie zukommen lassen.

Alternativ können Sie selbstverständlich die übliche Therapieoption wählen.

In der Bestrebung um eine bessere medizinische Versorgung unserer Patientinnen stehen wir Ihnen für Gespräche jederzeit gerne zur Verfügung.

Ihr Ärzteteam der Frauenklinik am Klinikum Osnabrück

### 7.3.2 Einwilligung zur Studie



### 7.3.3 Protokoll-Stammblatt

**Protokoll-Nr.:** \_\_\_\_\_

<b>Name, Vorname:</b>	<b>Einweisender Arzt:</b>
<b>Geburtsdatum:</b>	
<b>Herkunftsland:</b>	
<b>Höchster Schulabschluss:</b>	
<b>Beruf:</b>	
___ grav. ___ para	<b>Größe:</b>
<b>ET(korr):</b>	<b>Gewicht vor SS:      aktuell:</b>
<b>BG:</b>	

**Jetzige Schwangerschaft**

Konzeption: Einlinge/ Mehrlinge: ND (inkl. SSW der Erstmanifestation): <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> SIH / Gestose</li> <li><input type="checkbox"/> Gestationsdiabetes</li> <li><input type="checkbox"/> HWI/ Pyelonephritis</li> <li><input type="checkbox"/> TMMV/ Cerclage</li> </ul>	
---	--

**Befunde lt. Mutterpaß**

Risiken lt. Katalog A oder B	
Klinische/laborchemische Befunde	

**Vorausgegangene SS:**

<b>Jahr</b>	<b>Konzeption</b>	<b>Einling/ Mehrlinge</b>	<b>SS-Kompl./ Abort bzw. Abruptio (operativ)</b>

**Entbindung:**

<b>Jahr</b>	<b>SSW</b>	<b>Modus</b>	<b>Befunde sub partu (VBS/ AIS/ SIH/ Präeklampsie/ path. CTG/...)</b>

**Gyn. Anamnese:**

Voroperationen: Myomenukleation Konisation TMMV/ Cerclage	
--	--

**Allgem. Anamnese:**

Allgemeinerkrankungen Voroperationen Regelm. Medikamenteneinnahme Allergien Nikotin	
---	--

### 7.3.4 Protokoll-Untersuchungsblatt

Patientin: \_\_\_\_\_ ET (korr): \_\_\_\_\_ Protokoll-Nr: \_\_\_\_\_

	Aufnahme	n. 12 Std.	7. Tag	14. Tag	21. Tag	28.Tag	35. Tag	42. Tag	49.Tag
Datum:									
Untersucher:									
SSW:									
Actim Partus Test®									
Mibi-Abstrich									
Nativ									
pH									
Ck-Länge									
Tricherbildung									

## 8 Lebenslauf

Sanja Pelletier

geboren am 22. September 1975

in Banja Luka, Bosnien-Herzegowina

Staatsangehörigkeit: deutsch

verheiratet, zwei Kinder

### Ärztliche Tätigkeit und Weiterbildung

Seit Jan. 2019	Niederlassung in fachärztlicher Praxis
Sept. 2012-Dez.2018	Oberärztin der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Klinikum Osnabrück
Juni 2012-Sept. 2012	Fachärztin der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Klinikum Osnabrück
Juni 2012	Facharztprüfung
Sept. 2004 – Juni 2012	Weiterbildungsassistentin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe am Klinikum Osnabrück Abschnittsweise in Teil- und Vollzeit
Oktober 2004	Erhalt der Vollapprobation

### Hochschulstudium

April 1996 – April 2003	Studium der Humanmedizin an der privaten Universität Witten/Herdecke
April 2003	3. Staatsexamen und Erhalt der Teilapprobation

### Schulbildung

August 1982 – Juni 1995	Grundschule Stadt Lengerich aTW Hannah-Arendt-Gymnasium Lengerich aTW
-------------------------	--

Osnabrück, den 12.09.2019