

Die Prädiktion und Prävention der Frühgeburt

Teil 1: Prädiktion der Frühgeburt

Richard Berger¹, Hanna Hürter¹

Die Betreuung von Müttern mit drohender Frühgeburt stellt enorme Ansprüche an niedergelassene Frauenärzte und perinatale Zentren. Dabei sollte die oberste Handlungsmaxime stets die Vermeidung der extremen Frühgeburt mit all ihren Folgen für die betroffenen Familien, aber auch für die Solidargemeinschaft sein. In den letzten Jahren wurden zu diesem Thema bemerkenswerte Studien publiziert, die Anlass zur Hoffnung geben, wenn auch eine Validierung unter Alltagsbedingungen noch aussteht.

Die Prävention der extremen Frühgeburt ist nach wie vor eines der herausragenden Forschungsfelder der Geburtshilfe. Hinreichend bekannt ist, dass sich die Inzidenz von Frauen, die unterhalb der 32. SSW gebären, in den letzten 20 Jahren nicht wesentlich verändert hat (1, 2). Dies resultiert sicherlich zum Teil aus der Tatsache, dass das Gebäralter der Mütter immer mehr zunimmt. So lag 1960 das durchschnittliche Alter einer erstgebärenden Frau bei 21, in 2000 bereits bei 30 Jahren (3). Weitere Gründe für die hohe Rate an Frühgeburten sind die abnehmende Fertilität jenseits des 30. Lebensjahres und somit der verstärkte Einsatz der modernen Reproduktionsmedizin mit all ihren Risiken für Mutter und Kind. Auch sind heute dank der rasanten Entwicklung der neonatalen Intensivmedizin Kinder in einem immer früheren Schwangerschaftsalter überlebensfähig (4).

Ätiologie und Genetik der Frühgeburt

Es steht heute außer Frage, dass die bakterielle Vaginose und die daraus

resultierende intrauterine Inflammation eine der wesentlichen Ursachen für die Frühgeburtlichkeit und perinatale Morbidität darstellt (5). Im Fall einer ascendierenden Infektion antwortet das innate Immunsystem zunächst mit einer Aktivierung von Makrophagen, dendritischen Zellen und Neutrophilen (6, 7). Eine ausgewogene Balance zwischen Aktivierung und Deaktivierung des innaten Immunsystems ist eine wichtige Voraussetzung für eine intakte körperliche Homöostase (8). Patientinnen, die auf eine ascendierende Infektion mit einer verstärkten Immunabwehr reagieren, werden als Hyperresponderinnen bezeichnet. Diese Reaktion kann derart ausgeprägt sein, dass infolge der Inflammation Gewebeschäden resultieren. Hyporesponderinnen hingegen sind einer überschießenden Infektion schutzlos ausgeliefert, da ihre Immunantwort nicht ausreicht, die eindringenden Keime abzuwehren. Hyperresponder entwickeln häufig ein inflammatorisches Syndrom, das zu einem Multiorganversagen und septischen Schock führt. Hyporesponder, so auch immunsupprimierte Patienten, stehen einer Infektion wehrlos gegenüber (5).

Seit Langem wird vermutet, dass das Ausmaß der Immunantwort gegenüber

Die Prädiktion und Prävention der Frühgeburt

- ▶ Teil 1: Prädiktion der Frühgeburt
- ▶ Teil 2: Prävention der Frühgeburt

einer Infektion genetisch determiniert ist und sich bei einzelnen Individuen erheblich unterscheiden kann. So wurden im Rahmen des dänischen Adoptionsregisters Kinder nachverfolgt, die zwischen 1926 und 1928 geboren worden waren (9). Verstarben ihre biologischen Eltern an einer Infektion, war auch ihr relatives Risiko, an einer Infektion zu versterben, um das 5,8-fache erhöht (95% CI 2,4–13,7). Dieses Risiko bestand nicht, wenn die Adoptiveltern infolge einer Infektion zu Tode kamen (9).

Im Jahre 2004 publizierte Macones den ersten Polymorphismus, der mit einer erhöhten Inzidenz der Frühgeburtlichkeit einherging (10). Die Arbeitsgruppe untersuchte einen Basenaustausch im Promoter des TNF- α -Gens. Patientinnen, die den entsprechenden Polymorphismus aufwiesen, hatten eine erhöhte Inzidenz an frühgeborenen Kindern vor 37 SSW gegenüber der Kontrollgruppe (OR 2,7; 95% CI 1,7–4,5). Dieses Risiko bestand aber nur bei gleichzeitig vorliegender bakterieller Vaginose (OR 6,1; 95% CI 1,9–21,0), während bei physiologischer Scheidenflora keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu detektieren waren (OR 1,7; 95% CI 1,0–3,1). Macones machte damit zum ersten Mal die Interaktion zwischen genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren für die Frühgeburtlichkeit auf molekularer Ebene sichtbar (10).

Genetische Disposition zur Dysregulation bei Entzündung

Mittlerweile sind zahlreiche weitere Polymorphismen beschrieben worden, die das Risiko für eine Frühgeburt-

¹ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Marienhausklinikum St. Elisabeth, Neuwied

lichkeit steigern. Auch die Kombination mehrerer *single nucleotide polymorphisms* (SNP), sogenannter Haplotypen, wurde untersucht und mit Frühgeburtlichkeit in Verbindung gebracht. So analysierte die Arbeitsgruppe um Romero in 2010 bei Frauen, deren Kinder vor 37 SSW zur Welt kamen, 190 Kandidatengene mit 775 SNPs (11). Die stärksten Assoziationen zur Frühgeburtlichkeit wurden für SNPs im Interleukin-6-Rezeptor 1, im Tissue Inhibitor der Metalloproteinase 2 und in einem Haplotyp in der α -3-Typ-IV-Collagen-Isoform 1 beschrieben. Aber auch ein fetaler Haplotyp im Insulin-like Growth Factor F2 ging mit Frühgeburtlichkeit

einher. Das ist ein wichtiger Beleg dafür, dass auch die fetale Reaktion auf die in Gang gekommene pathophysiologische Kaskade das Risiko für Frühgeburtlichkeit moduliert. Aus allen signifikanten Beziehungen von SNPs und Haplotypen zur Frühgeburtlichkeit entwickelte Romero eine Pathway-Analyse, die in Abbildung 1 wiedergegeben ist. Hier finden sich Proteine, die im Gerinnungssystem, der Zelladhäsion, der extrazellulären Matrix, der Immunregulation und anderen Systemen eine wesentliche Rolle spielen (11).

Ein Zukunftstraum wäre sicherlich, ähnlich wie in der Onkologie Varian-

ten in Kandidatengenomen zu identifizieren, die den weiteren Krankheitsverlauf mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhersagen. Eine exakte Risikogruppierung und möglicherweise spezifische Therapie wären die Folge. So wie ein *Oncotype DX* möglicherweise in absehbarer Zeit als Prognoseindex in der Onkologie flächendeckend eingesetzt wird und damit auch über den Einsatz der weiteren adjuvanten Therapie bei Brustkrebspatientinnen entscheidet, so ließe sich mit einem derartigen Gentest auch das Frühgeburtlichkeitsrisiko abschätzen und möglicherweise die Sensitivität gegenüber verschiedensten therapeutischen Regimen (z. B. Antibiose, Progesteron, totaler Muttermundverschluss usw.) untersuchen.

Pathway-Analyse zur Frühgeburtlichkeit

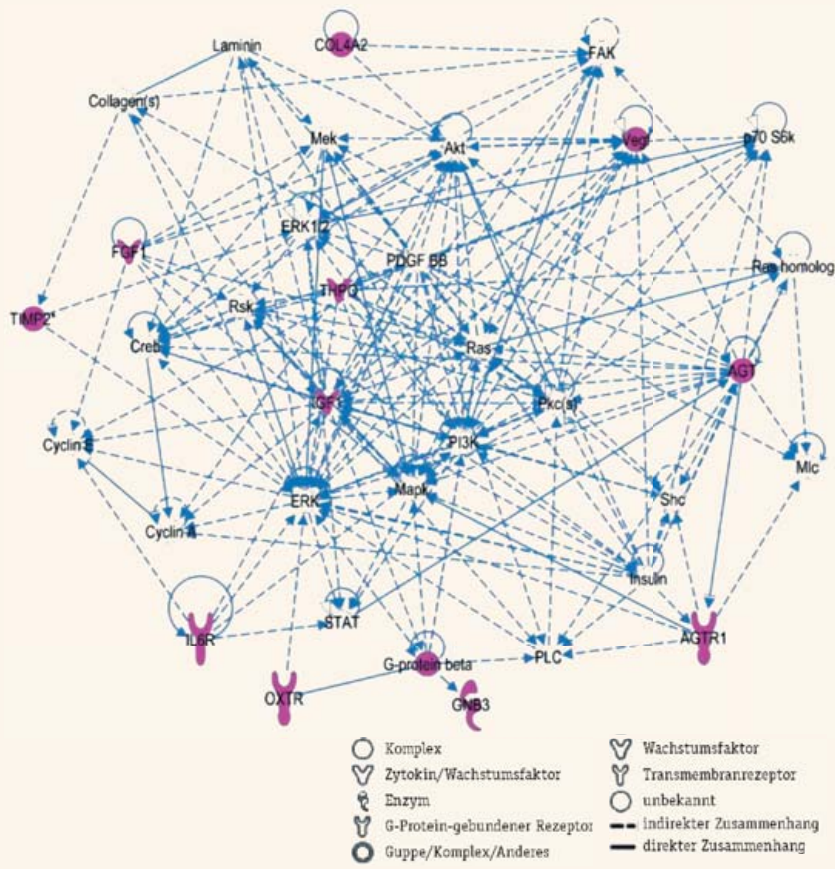


Abb. 1: Bei 223 Frauen wurden Single-Nucleotid-Polymorphismen (SNP) und Haplotypen in Kandidatengenomen, für die ein signifikanter Zusammenhang zur Frühgeburtlichkeit nachgewiesen werden konnte, einer Pathway-Analyse zugeführt. Die entsprechenden Focus-Moleküle sind in Pink dargestellt. Die Pathway-Analyse zeigt das Netzwerk mit der höchsten statistischen Signifikanz zur pathophysiologischen Interaktion bei Frühgeburtlichkeit. Durchgezogene Linien beschreiben direkte Interaktionen (Bindung/physikalischer Kontakt); gestrichelte Linien zeigen indirekte Interaktionen (11).

Prädiktion der Frühgeburt

Der graue Alltag in unserem Fachgebiet sieht jedoch leider anders aus. Bevor wir aber im nächsten Abschnitt auf die derzeit zur Verfügung stehenden Tests zur Abschätzung des Frühgeburtlichkeitsrisikos zu sprechen kommen, möchten wir zuvor noch einige Anmerkungen zur Testvalidität machen. Diese wird formuliert mit Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagekraft. Während wir mit den Termini Sensitivität und Spezifität nahezu täglich umgehen, ist vielleicht nicht allen klar, dass der positive Vorhersagewert auch stark von der Inzidenz einer Erkrankung abhängt. Damit ist natürlich evident, dass ein Test zur positiven Vorhersage der Frühgeburtlichkeit bei einer asymptomatischen Patientin in der 20. SSW schwächer ausfällt als bei einer Patientin, die mit einem vorzeitigen Blasensprung in der 26. SSW die Klinik aufsucht. Auch ist bei der Kombination zweier Tests, z. B. Messung der Zervixlänge und der Fibronektin-Konzentration, die kombinierte Sensitivität und der kombinierte negative Vorhersagewert der Tests schlechter als diejenige der Einzelteste (12). Bei der Spezifität und dem positiven Vorhersagewert ist es genau umgekehrt. Dies hat zur Folge,

dass weniger falsch positive Patientinnen einer unnötigen Therapie unterzogen werden, aber gleichzeitig auch die Zahl der falsch negativen steigt.

In den letzten Jahren wurde eine Unmenge an Literatur zur Abschätzung des Frühgeburtsrisikos publiziert. Im Serum wurden die verschiedensten Parameter wie Relaxin, CRH und AFP, im Zervixsekret Prolaktin und Fibronectin sowie im Fruchtwasser IL-6 und CRP gemessen. Die Zervixlänge wurde zu unterschiedlichen Phasen der Schwangerschaft evaluiert, die Öffnung des inneren Muttermundes untersucht. Es wurde die uterine Aktivität analysiert, die Bedeutung des Mamillen-Stimulations-Tests erforscht und versucht, aus der Anamnese Risikofaktoren für Frühgeburtslichkeit zu extrahieren (13). Möchte man derartige Untersuchungsverfahren in ein allgemeines Screening überführen – und das sollte letztlich das Ziel all dieser Bemühungen sein –, so muss man harte Prüfkriterien anlegen, da sonst schnell sehr viele Frauen unnötigerweise durch positive Testergebnisse verunsichert werden. Aus Tabelle 1 ist zu entnehmen, dass hierfür eine positive Likelihood-Ratio von >10 und eine negative Likelihood-Ratio von $<0,1$ notwendig ist. In Abbildung 2 sind die derzeit gängigen Verfahren zur Abschätzung des Frühgeburtsrisikos bei asymptomatischen Patientinnen aufgelistet. Kein Verfahren erfüllt derzeit diese Kriterien.

Fibronectin-Test – fünfmal soviel falsche wie richtige Ergebnisse

An dem bereits sehr gut evaluierten Fibronectin-Test soll kurz erläutert werden, welche Validität ein derzeitiges Verfahren zur Prädiktion einer Frühgeburt besitzt. Für den Fibronectintest ist eine negative Likelihood-Ratio von 0,69 und eine positive Likelihood-Ratio von 10,2 in Abbildung 2 angegeben. Hieraus errechnen sich eine Sensitivität von 33%

Evaluation des Test-Benefits anhand der Likelihood-Ratio			
Test-Benefit	Likelihood-Ratio		Interpretation
	LR+	LR-	
großer Benefit	>10	$<0,1$	führt zu großen und häufig stichhaltigen Veränderungen zwischen Prä-Test- und Post-Test-Wahrscheinlichkeiten
Benefit	5–10	0,1–0,2	führt zu moderaten Veränderungen zwischen Prä-Test- und Post-Test-Wahrscheinlichkeiten
möglicher Benefit	2–5	0,2–0,5	führt zu kleinen, aber gelegentlich wichtigen Veränderungen zwischen Prä-Test- und Post-Test-Wahrscheinlichkeiten
kein Benefit	1–2	0,5–1	führt nur zu sehr kleinen, eher klinisch unbedeutenden Veränderungen zwischen Prä-Test- und Post-Test-Wahrscheinlichkeiten

Tab. 1: Soll der Test anhand der Likelihood-Ratio (LR) den Prüfkriterien genügen, die man für ein allgemeines Screening anlegen müsste, so ist hierfür eine positive Likelihood-Ratio (LR+) von >10 und eine negative Likelihood-Ratio (LR-) von $<0,1$ notwendig (13).

und eine Spezifität von 97%. Wenn wir in Deutschland von einer Geburtenrate von 700.000 Kindern pro Jahr ausgehen, werden bei einer Rate von 3,4% etwa 23.800 vor 34 SSW geboren. Ein Fibronectintest würde also die Frühgeburt für 7.854 Frauen richtig vorhersagen, bei 20.286 wäre er falsch positiv und bei 15.946 falsch negativ. Ob ein derartiger Test im Alltag Sinn macht, hängt auch von der Verfügbarkeit effektiver Interventionsstrategien ab. Hierbei sind sowohl mögliche Nebenwirkungen als auch resultierende Kosten aus Test und Intervention zu berücksichtigen. Bei der Komplexität eines solchen Sachverhalts ist eine professionelle Arzt-Patienten-Interaktion sicherlich für den Erfolg entscheidend.

Etwas besser schneiden die Tests zur Prädiktion der Frühgeburt ab, wenn symptomatische Frauen untersucht werden und das Zeitintervall, für das die Frühgeburt vorausgesagt werden soll, verkürzt wird. So legten im Jahr 2009 Rahkonen und Mitarbeiter eine Arbeit vor, in der sie die Validität des phosphorylierten IGFBP-1 und der Zervixlängenmessung prüften (14). IGFBP-1 ist ein Protein der Dezidua. Die phosphorylierte Isoform (pHIGFBP-1) wird hier synthetisiert,

sie ist nicht im Fruchtwasser nachweisbar (15, 16). Im ersten und zu Beginn des zweiten Trimenons ist die phosphorylierte Isoform bei etwa 30% der Patientinnen in der Zervix messbar (14), nach der 23. SSW nur noch bei 5% der asymptomatischen Frauen (17). Kommt es zu Gewebeerkrankungen in der chorio-dezidualen Trennschicht, wie sie beispielsweise bei vorzeitiger Wehentätigkeit auftreten können, werden erhöhte Konzentrationen an pHIGFBP-1 im Zervikalsekret beobachtet.

Die Arbeitsgruppe untersuchte 246 Frauen, die sich zwischen der 22. und 34. SSW wegen vorzeitiger Wehentätigkeit vorstellten. Nach Evaluation der Zervixlänge wurde die Konzentration von pHIGFBP-1 im Zervikalsekret gemessen. Der Cut-off der Zervixlänge lag bei 25 mm, der der Konzentration von pHIGFBP-1 bei 10 µg/L. Die Frühgeborenenrate unterhalb von 34 SSW betrug 4,1% (10/246). Durch die Kombination aus beiden Tests erhält man für die Prädiktion einer Frühgeburt <34 SSW innerhalb von 14 Tagen einen positiven Vorhersagewert von 75% und einen negativen Vorhersagewert von 98,3%. Die entsprechende Sensitivität lag bei 42,9% und die Spezifität bei 99,6% (14). Das sieht

Aktuelle Testverfahren zur Prädiktion des Frühgeburtsrisikos < 34 SSW

Test	Schwellenwert	LR-	95% CI	LR+	95% CI
uterine Aktivität	>4 Kontraktionen/h in der Nacht		0,95 (0,86–1,04)		2,41 (0,76–7,68)
spontane Frühgeburt in der Anamnese			0,68 (0,56–0,82)		4,62 (3,28–6,52)
Serum-Relaxin	90. Perzentile		0,84 (0,74–0,95)		1,60 (1,24–2,06)
Cv Prolactin	2,0 ng/ml		0,51 (0,13–2,06)		19,00 (1,76–205,15)
Mamillen-Stimulationstest			0,27 (0,08–0,91)		4,62 (2,95–7,25)
Cv IL-8	360 ng/ml		0,69 (0,50–0,97)		2,23 (1,46–3,41)
Cx USS	25 mm		0,80 (0,71–0,90)		13,38 (6,90–25,96)
Cx USS	15 mm		0,89 (0,82–0,97)		142,86 (3,58–5.709,0)
Cx USS	20 mm		0,90 (0,83–0,98)		35,36 (4,32–289,68)
Cx USS	30 mm		0,81 (0,68–0,97)		4,68 (3,64–6,03)
Cx USS	25 mm		0,68 (0,60–0,78)		2,48 (1,19–5,19)
Cx USS	20 mm		0,79 (0,72–0,87)		7,64 (5,21–11,20)
Cx USS	22 mm		0,74 (0,51–1,08)		4,51 (1,16–17,64)
Cx USS	30 mm		0,60 (0,50–0,73)		2,28 (1,91–2,71)
Cx-funnel	5 mm		0,74 (0,56–0,99)		5,03 (2,53–9,97)
Cx-funnel	5 mm		0,79 (0,71–0,87)		4,63 (3,31–6,48)
Amnion-IL-6	2,9 ng/ml		0,91 (0,84–0,98)		2,65 (1,37–5,14)
Serum-AFP	2,5 MoM		0,95 (0,94–0,97)		4,99 (3,97–6,28)
Serum-CRH	1,9 MoM		0,35 (0,13–0,91)		3,36 (2,30–4,92)
Amnion-CRP	110 ng/ml		0,29 (0,08–0,99)		2,63 (1,85–3,75)
Cv Fibronektin			0,69 (0,56–0,85)		10,18 (6,56–15,80)

Abb. 2: Likelihood-Ratios (LRs) verschiedener Tests zur Prädiktion einer Frühgeburt < 34 SSW bei asymptomatischen Frauen. Angegeben sind die jeweiligen Tests mit den entsprechend gewählten Schwellenwerten. AFP = α -Fetoprotein; Cv = zervikovaginal; Cx = Zervix; USS = Ultraschall; Cx-funnel = Zervix-Trichter (13).

auf den ersten Blick sehr gut aus. Betrachtet man allerdings die absoluten Zahlen, so konnte der Test von den sieben Patientinnen, die innerhalb von 14 Tagen eine Frühgeburt erlitten, nur drei richtig vorhersagen, eine Patientin war falsch positiv. Sicherlich ist die Wahrscheinlichkeit, bei negativem Testergebnis frühzeitig zu entbinden, sehr gering, sodass eine solche Testkombination auch zur Beruhigung der Patientin herangezogen werden kann. Andererseits erlaubt uns dieses Verfahren noch nicht

einmal, die Hälfte der Frauen mit Frühgeburt richtig zu identifizieren. Hierin liegt eine gewisse Aporie.

Literatur

bei den Autoren und in FRAUENARZT 3/2012

Interessenkonflikt

Prof. R. Berger erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht. Dr. H. Hürter erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.



Für die Autoren

Prof. Dr. med. Richard Berger
 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
 Marienhausklinikum
 St. Elisabeth
 Friedrich-Ebert-Str. 59
 56564 Neuwied
 r.berger@mhk.marienhaus-gmbh.de