

Aus der Klinik für und Poliklinik für
Geburtshilfe und Frauengesundheit
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Entwicklungen in der Therapie der Zervixinsuffizienz von 2011 bis 2016

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Zander, Mara
aus Aachen

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

06. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
I. Abkürzungsverzeichnis	3
II. Abbildungsverzeichnis	4
III. Tabellenverzeichnis	5
1 Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Zervixinsuffizienz	3
2.1.1 Definition	3
2.1.2 Ätiologie	3
2.1.3 Diagnostik	4
2.1.4 Fibronektintest	7
2.2 Die Zervixreifung	8
2.2.1 Physiologische Zervixreifung	9
2.2.2 Pathologische Zervixreifung	13
2.3 Therapieoptionen der Zervixinsuffizienz	14
2.3.1 Cerclage	14
2.3.2 Progesteron	16
2.3.3 Pessar	17
2.3.4 Vergleich der Therapieoptionen	20
3 Material und Methoden	22
3.1 Datenerhebung	22
3.2 Statistische Auswertung	23
4 Ergebnisse	24
4.1 Deskriptive Analyse	24
4.2 Explorative Analyse	31
5 Diskussion	39
6 Zusammenfassung	52
IV. Literaturverzeichnis	54

V. Lebenslauf Fehler! Textmarke nicht definiert.

I. Abkürzungsverzeichnis

SSW	Schwangerschaftswoche
fFN	Fibronectin
PAMG-1	Placental α - Microglobulin-1
phIGFBP-1	Phosphorylierter Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 1
NO	Stickstoffmonoxid
Z. n.	Zustand nach
FTMV	frühzeitige totale Muttermundverschluss
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen.
IVF	In-vitro-Fertilisation
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	elektronenmikroskopische Darstellung der Kollagenfasern (Rath and Bartz 2003).....	11
Abbildung 2:	Darstellung der Pessarmodele	18
Abbildung 3:	Veränderung des Winkels der Zervix nach Pessaranlage	19
Abbildung 4:	Darstellung der durchschnittlichen Dauer des stationären Aufenthalts in den Jahren 2011-2016	26
Abbildung 5:	Darstellung der SSW bei Entbindung	27
Abbildung 6:	Verlauf der Tokolysezeit zw. 2011-2016	28
Abbildung 7:	Anzahl der Patientinnen unter Progesterontherapie zw. 2011-2016	28
Abbildung 8:	Anzahl der Patientinnen mit Pessartherapie zw. 2011-2016	29
Abbildung 9:	Verlauf der durchschnittlichen Anzahl der Antibiosen	30
Abbildung 10:	durchschnittliche Dauer der antibiotischen Therapie	31

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Standardisierung der Zervixlängenmessung	6
Tabelle 2:	Bishop-Score nach Bishop aus dem Jahre 1964	9
Tabelle 3:	Hormone und Mediatoren der Zervixreifung (Schneider, Helmer et al. 2016).....	13
Tabelle 4:	Darstellung der Patientendaten Alter, Parität, Z. n. Sterilitätsbehandlung, Mehrlingsschwangerschaften	24
Tabelle 5:	SSW bei Aufnahme	25
Tabelle 6:	Zervixlänge bei Aufnahme in 5 Gruppen eingeteilt in den Jahren 2011 bis 2016	26
Tabelle 7:	SSW bei Entbindung	27
Tabelle 8:	Progesteroneinsatz in der Therapie der Zervixinsuffizienz in den Jahren 2011 bis 2016	29
Tabelle 9:	Pessartherapie bei Zervixinsuffizienz in den Jahren 2011 bis 2016	29
Tabelle 10:	durchschnittliche Anzahl der Antibiosen und Therapiedauer mit minimaler und maximaler Ausdehnung	30
Tabelle 11:	Definition der Therapiegruppen	31
Tabelle 12:	Darstellung des Alters (Mittelwerte und Range) in den einzelnen Therapiegruppen	32
Tabelle 13:	Anteil der Nullipara in den einzelnen Therapiegruppen	32
Tabelle 14:	Anteil der Patientinnen im Z. n. Kinderwunschtherapie in den einzelnen Therapiegruppen	33
Tabelle 15:	Darstellung des Schwangerschaftsalters bei Aufnahme und der Zervixlänge (Mittelwert und Range) in den einzelnen Therapiegruppen	33
Tabelle 16:	Darstellung der Dauer des stationären Aufenthaltes (mittlere Aufenthaltsdauer und Standardabweichung) in den einzelnen Therapiegruppen	34

Tabelle 17:	Darstellung des mittleren Gestationsalters bei Entbindung mit Standardabweichung	34
Tabelle 18:	Frühgeburten in den Therapiegruppen keine Therapie und Pessartherapie	35
Tabelle 19:	Frühgeburten in den Therapiegruppen keine Therapie und Progesterontherapie	35
Tabelle 20:	Frühgeburten in den Therapiegruppen keine Therapie und Kombination Progesteron + Pessartherapie	36
Tabelle 21:	Frühgeburten in den Therapiegruppen Kombination Pessar und Progesteron im Vergleich zu alleiniger Pessartherapie	36
Tabelle 22:	Darstellung der SSW bei Aufnahme, der Zervixlänge und der Aufenthaltsdauer sowie des Gestationsalters bei Entbindung (Mittelwert, Range und Standardabweichung) bei Patientinnen, die vor der 25. SSW aufgenommen wurden	37
Tabelle 23:	Darstellung der SSW bei Aufnahme, der Zervixlänge und der Aufenthaltsdauer sowie des Gestationsalters bei Entbindung (Mittelwert, Range und Standardabweichung) bei Patientinnen, die zwischen der 25. und 30. SSW aufgenommen wurden	38

1 Ziel der Dissertation

Diese Dissertation beschäftigt sich mit der Entwicklung der Therapie der Zervixinsuffizienz in einem Zeitabschnitt von 2011 bis 2016 anhand des Patientenkollektivs der Klinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit an der Universitätsmedizin Mainz.

Die Zervix uteri übernimmt eine wichtige Schutzfunktion für das intrauterine Kind gegenüber der Umwelt. Zum einen bietet sie Schutz vor aufsteigenden Infektionen, und zum anderen verhindert sie die vorzeitige Geburt des Kindes. Bei der Zervixinsuffizienz kommt es zu einer Verkürzung der Zervix, ohne dass die Patientin Wehen oder andere Beschwerden äußert. Im nichtschwangeren Zustand und in der frühen Schwangerschaft ist die Zervix ca. 4-5 lang. In den meisten Publikationen wird eine Zervix als verkürzt eingeschätzt, wenn ihre Länge unter 2,5 cm ist. Die Zervixinsuffizienz zählt zu einer der häufigsten Komplikationen in der Gravidität. Sie wird mit einer Inzidenz von 1,5% angegeben und gehört neben den vorzeitigen Wehen und dem vorzeitigen Blasensprung zu den Hauptursachen für Frühgeburten in den westlichen Industrienationen (McIntosh, Feltovich et al. 2016). Aus den Daten des IQTIG geht hervor, dass die Inzidenz der Frühgeburten im Jahr 2019 bei 8,3% lag. Als Frühgeburt bezeichnet man alle Geburten vor der vollendeten 37. SSW. Diese gehen in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche, in der die Entbindung erfolgt, mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Kinder einher. So beträgt die kindliche Mortalität vor der 28. SSW über 33% und zwischen der 32-36.SSW 1-2 %. Die Mortalität am Termin wird mit unter 1% angegeben. Somit sollte eines der Hauptziele die Verlängerung der Schwangerschaftsdauer sein.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten zur Behandlung der Zervixinsuffizienz. Es lassen sich konservative von operativen Therapieformen unterscheiden. Konservative Maßnahmen beinhalten zum einen die Gabe von Progesteron, einem der wichtigsten Vertreter der Gruppe der Gestagene, die zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft unerlässlich sind. Zum anderen werden auch Pessare eingesetzt. Pessare stellen eine Standardtherapie beim Deszensus genitalis dar. Zur Therapie der Zervixinsuffizienz fanden sie 1959 zum ersten Mal ihre Anwendung. Die aktuell verwendeten Pessare sind tellerförmig mit einem großen zentralen Loch und bestehen aus Silikon. Sie

werden um die Zervix gestülpt. Dadurch verändern sich der Winkel der Cervix uteri zum Corpus uteri und es kommt zu einer Druckentlastung des inneren Muttermundes.

Als operative Option finden zum einem die Cerclage und zum anderen der totale Muttermundsverschluss Anwendung. Beide Therapieformen sind operative Interventionen und müssen in Narkose durchgeführt werden. Alle Operationen gehen natürlich immer mit einem Risiko für Mutter und Kind einher. Ihre Indikation ist streng zu stellen.

Der Vergleich von Progesteron und Pessar war in den letzten Jahren häufiger Gegenstand der Forschung, da bei Nachweis der Effektivität von Progesteron der Patientin eine günstigere und risikoärmere Option zur Verfügung stünde. Bei der aktuellen Datenlage lassen sich sowohl Studien finden, die einen positiven Progesteron-Effekt sehen, als auch solche, die beiden Methoden keine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer zuschreiben. Auch im Vergleich der beiden Methoden zeigt sich eine heterogene Datenlage. Jarde kommt in seiner Metaanalyse von 2019 zu dem Ergebnis, dass die vaginale Applikation von Progesteron die einzige dauerhaft erfolgreiche Therapie der Zervixinsuffizienz sei. Im Vergleich dazu gibt es andere Studien, wie z. B. die PRECP-Studie, die in der Pessartherapie ebenfalls einen therapeutischen Ansatz sehen.

In dieser Dissertation geht es um die Darstellung der Entwicklung der Therapie der Zervixinsuffizienz in den Jahren 2011 bis 2016. Dabei sollen insbesondere die Progesteron- und die Pessartherapie betrachtet werden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Zervixinsuffizienz

2.1.1 Definition

Unter einer Zervixinsuffizienz versteht man eine Verkürzung und Erweichung der Cervix ohne nachweisbare Wehen. Meist geschieht dies unbemerkt und ist ein Zufallsbefund bei der routinemäßigen Schwangerschaftsvorsorge. Die genaue Prävalenz lässt sich auf Grund der unscharfen diagnostischen Kriterien nur schwer erheben. In der Bundesauswertung des IQTIG von 2019 wird die Inzidenz der isthmozervikalen Insuffizienz mit 1,5% (8.946 Schwangere von 592.974) angegeben

2.1.2 Ätiologie

Die Ursachen einer Zervixinsuffizienz können sehr unterschiedlich sein. Es lassen sich einige Risikofaktoren finden, die in einer gründlichen Anamnese zu eruieren sind. Es zeigt sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Zervixinsuffizienz nach vorangegangenen operativen Eingriffen. Dazu zählen Konisationen sowie mechanische Zervixdilatationen bei gynäkologischen Operationen. Auch eine Verletzung der Zervix uteri in vorangehen Schwangerschaften und Entbindungen erhöht das Risiko für eine Zervixinsuffizienz. Angeborene Uterusanomalien können ebenfalls eine Zervixinsuffizienz nach sich ziehen (Stein, Hawighorst et al. 2010).

Über ein Viertel aller Patientinnen hat eine positive Familienanamnese bezüglich einer Zervixinsuffizienz (Warren, Silver et al. 2007). Hier werden genetische Polymorphismen vermutet, deshalb lässt sich eine genetische Disposition nicht ausschließen. Ebenso haben Patientinnen mit einer Kollagensynthesestörung, wie z. B. beim Ehlers-Danlos-Syndrom, ein erhöhtes Risiko.

Davon muss man vaginale Infektionen abgrenzen. Sie sind häufig der Grund einer Inflammation, die zu einer Auflockerung der extrazellulären Matrix führt. Die Infektionen werden u. a. von β -Streptokokken, Ureaplasmen und Gardenerellen

hervorgerufen. Die Kolpitis zählt zu den Hauptursachen der Zervixinsuffizienz (Helmer and Schneider 2016).

Aber auch schwangerschaftsspezifische Besonderheiten, wie zum Beispiel eine Mehrlingsschwangerschaft oder ein Polyhydramnion, können ein Risikofaktor für die Entstehung einer Zervixinsuffizienz sein (Goldenberg, Iams et al. 1996, Many, Lazebnik et al. 1996).

2.1.3 Diagnostik

Anamnese

In einer ausführlichen Anamnese lassen sich viele Risikofaktoren abfragen. Vorerkrankungen, Voroperationen, Probleme in einer vorherigen Schwangerschaft geben Aufschluss über das persönliche Risiko einer Patientin. Ein aktuelles Beschwerdebild besteht in den wenigsten Fällen, da es keine für die Zervixinsuffizienz typischen Symptome gibt. Manche Patientinnen berichten über ein Druckgefühl im Unterbauch oder menstruationsartigen Beschwerden.

Palpation

Zur palpatorischen Untersuchung der Zervix kann der Bishop-Score herangezogen werden. Newman konnte zeigen, dass der Bishop-Score, der eigentlich zur zervikalen Bewertung am Termin entwickelt wurde, auch zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt geeignet ist (Newman, Goldenberg et al. 2008). Es lässt sich folgendermaßen zusammenfassen: Je kürzer die Zervix ist und je früher in der Schwangerschaft die Verkürzung auftritt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt (Hollier 2005). Bei einer Zervixlänge von 30mm in der 24. SSW beträgt das Risiko einer Frühgeburt vor der 35. SSW weniger als ein Prozent, bei einer 15mm langen Zervix bereits 50% und bei einer Zervixlänge von 5mm 80% (Crane and Hutchens 2008, Berghella 2009).

Noch wichtiger als die Zervixlänge ist die Konsistenz. Das Risiko einer Frühgeburt steigt unabhängig von der Länge, wenn die Zervix weich getastet wird. (Hernandez-Andrade, Maymon et al. 2018).

Ultraschall

In den meisten Fällen wird die Diagnose der Zervixinsuffizienz mittels Ultraschall gestellt (Grimes-Dennis and Berghella 2007). Der transvaginale Ultraschall ist der Goldstandard. Messungen lassen sich besser reproduzieren und sind nicht durch Adipositas, die Position der Zervix oder Schattenbildung durch kindliche Teile beeinflusst (Berghella, Bega et al. 2003). Die Sensitivität, eine verkürzte Zervix mittels transabdominellen Ultraschall zu erkennen, liegt bei einer Länge von weniger als 25mm bei etwa 45 % (Hernandez-Andrade, Romero et al. 2012).). Der transvaginale Ultraschall zeigt eine deutliche Überlegenheit gegenüber dem abdominalen.

Um eine reproduzierbare und exakte Messung zu gewährleisten, sollten einige Grundvoraussetzungen erfüllt sein:

- Das Screening der Zervixlänge erfolgt zwischen der 16 und 24. SSW (Owen, Yost et al. 2001). Eine Messung vor der 16.SSW sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden, da das untere Uterinsegment noch nicht entwickelt ist. Zur routinemäßigen Messung der Zervix nach der 24. SSW bei asymptomatischen Frauen gibt es keine Daten. Deshalb sollte diese Untersuchung zurückhaltend erfolgen. (McIntosh, Feltovich et al. 2016).
- Die Messung erfolgt mit leerer Harnblase, einer Vaginalsonde mit Gel und gekipptem Becken.
- Es werden immer drei Messungen durchgeführt, bei denen im Bereich des äußeren Muttermundes der Durchmesser der vorderen und der hinteren Muttermundlippe gleich und im Bereich des inneren Muttermundes der Winkel zum Schallkopf möglichst flach sein sollte. Dabei wird immer der kürzeste Abstand verwendet. (Iams, Grobman et al. 2013).

Zur sonographischen Zervixlängenmessung wurden folgende Empfehlungen publiziert:

- (1) Ensure patient has emptied her bladder.
- (2) Prepare the cleaned probe using a probe cover.
- (3) Gently insert the probe into the patient's vagina.
- (4) Guide the probe into the anterior fornix.
- (5) Obtain a sagittal, long-axis image of the entire cervix.
- (6) Remove the probe until the image blurs and then reinsert gently until the image clears (this ensures you are not using excessive pressure).
- (7) Enlarge the image so that the cervix occupies two thirds of the screen.
- (8) Ensure both the internal and external os are seen clearly.
- (9) Measure the cervical length along the endocervical canal between the internal and external os.
- (10) Repeat this process twice to obtain 3 sets of images/measurements.
- (11) Use the shortest best measurement

Tab 1: Cervical Length Education and Review (www.perinatalquality.org/CLEAR), a program of training and certification, is offered through the Perinatal Quality Foundation (McIntosh, Feltovich et al. 2016)

Durch die Ultraschalluntersuchung der Zervix uteri ergeben sich viele Informationen:

Die Zervixinsuffizienz erfolgt in mehreren Schritten, die im Ultraschall gut nachvollzogen werden können: (Bohîlţea, Munteanu et al. 2016).

1. Initial besteht eine Öffnung des inneren Muttermundes
2. Erweiterung des Zervikalkanals und Verkürzung der Zervix
3. Öffnung des äußeren Muttermunds.

Sonographisch nachweisbarer Sludge ist ein Zeichen für eine bestehenden Infektion oder Inflammation und geht ebenfalls mit einem höheren Risiko für Frühgeburten einhergeht (Macdonald, Smith et al. 2001). Unter Sludge versteht man eingedicktes Sekret, das sich vor dem inneren Muttermund darstellen lässt.

Beim Öffnen des inneren Muttermundes stülpt sich die Fruchtblase in den Zervikalkanal, wodurch ein sogenannter Trichter entsteht. Die unterschiedliche Trichterformen lassen sich mit Buchstaben beschreiben. Es gibt T-, Y-, V- und U-förmige Trichter. Ein U-förmiger Trichter ist mit einem höheren Frühgeburtsrisiko

assoziiert als ein V-förmiger Trichter oder das Fehlen eines Trichters (Berghella, Kuhlman et al. 1997).

Zur Ultraschalldiagnostik der Zervixinsuffizienz lässt sich zusammenfassen, dass bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren eine routinemäßige Messung der Zervixlänge im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge zwischen der 16. und 24. SSW erfolgen sollte (McIntosh, Feltovich et al. 2016). Die Diagnose Zervixinsuffizienz ist häufig eine Zufallsdiagnose.

Mit dem Screening kann man die Patientinnen herausfiltern, die zwar eine auffällige Anamnese bezüglich der Frühgeburt haben, in der 24. SSW aber keine Verkürzung der Zervix aufweisen. Diese Subgruppe macht 60% der Hochrisiko-Patientinnen aus. Von diesen gebären über 90% nach der 35. SSW (Berghella 2009). Hier kann auf weitere Interventionen verzichtet werden.

In der Literatur ist die Zervixinsuffizienz nicht präzise definiert. In den meisten Publikationen wird eine Zervix unter 2,5 cm im zweiten Trimenon als verkürzt angesehen (Crane and Hutchens 2008), weil die physiologische Länge der Zervix im zweiten und dritten Trimenon im Mittel 35mm beträgt. Die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt korreliert umgekehrt mit der Länge der Zervix (Berghella, Roman et al. 2007).

2.1.4 Fibronektintest

Verschiedene Biomarker wurden auf ihre Fähigkeit hin untersucht, eine Frühgeburt zu prognostizieren. Dazugehören das Fibronektin (fFN), das plazentare α -Mikroglobulin-1 (PAMG-1) oder die phosphorylierte Form des Insulin-like growth factor binding protein 1 (pHIGFBP-1). Der am besten untersuchte Biomarker ist das Fibronektin.

Fibronectin kann quantitativ und qualitativ aus dem Vaginalsekret bestimmt werden. Bei der qualitativen Bestimmung liegt der Cut-off-Wert für ein positives Ergebnis bei 50 ng/ml. Der Test ist für Schwangere zwischen der 22+0 und 34+0 SSW unter der Voraussetzung zugelassen, dass weder ein Blasensprung noch eine vaginale Blutung vorliegen. Ebenso darf die Muttermundweite nicht mehr als 3 cm betragen. In einen Review von Deshpande und van Asselt aus dem Jahre 2013 wird der Test wie folgt beurteilt:

- Geburt innerhalb von 7-10 Tagen: Sensitivität 76.7%, Spezifität 82.7%
- Geburt < 34 SSW: Sensitivität 69.1%, Spezifität 84.4%
- Geburt < 37 SSW: Sensitivität 60.8%, Spezifität: 82.3%

Bei der quantitativen Bestimmung lässt sich der prädiktive Wert dieses Testes noch verbessern (Abbott, Hezelgrave et al. 2015). In einer prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die positiven prädiktiven Werte für eine Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen bei Schwellenwerten von 10, 50, 200 und 500 ng/ml bei 11, 20, 37 und 46% lagen (Abbott, Hezelgrave et al. 2015). Es gibt Hinweise dafür, dass bei symptomatischen Patientinnen die Messung des quantitativen fFN in Kombination mit der Messung der Cervixlänge zur Berechnung des Frühgeburtsrisikos verwendet werden kann (Bruijn, Kamphuis et al. 2016). Bei asymptomatischen Patientinnen liegt die Sensitivität bei einem fFN ≥ 50 ng/ml zwischen der 22+0 und 27+6 SSW nur bei 46,5% und der positiv prädiktive Wert bei 23,7% für die Vorhersage einer Frühgeburt vor der 34. SSW (Hezelgrave, Abbott et al. 2016).

Die Tests können nach Geschlechtsverkehr innerhalb der zurückliegenden 24 Stunden, nach Blutung oder nach digitaler Untersuchung der Zervix falsch positiv ausfallen (McKenna, Chung et al. 1999, McLaren, Hezelgrave et al. 2015). Ein vorausgegangener vaginaler Ultraschall scheint das Testergebnis nicht zu beeinflussen (Ben-Haroush, Poran et al. 2010).

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass ein Fibronektin-Test bei asymptomatischen Patientinnen mit Risikofaktoren keine Anwendung finden soll. Auch als Screeninginstrument bei Patientinnen ohne Risiko und einer Zervixlänge von mehr als 15mm ist er nicht einsetzbar, da hier die Sensitivität und der positive prädiktive Wert für ein zwischen der 22. und 30. SSW gemessenes fFN ≥ 50 ng/ml für eine Frühgeburt vor der 32. SSW bei 32.1 % bzw. 3.1% liegen (Esplin, Elovitz et al. 2017).

2.2 Die Zervixreifung

Der Zervix schreibt man zwei Hauptaufgaben zu. Zum einen hat sie eine Barrierefunktion, als Schutz vor aufsteigenden Infektionen, und zum anderen hält sie die Schwangerschaft. Im Laufe der Schwangerschaft muss sich die Zervix immer

wieder den Gegebenheiten anpassen. Damit gehen sukzessive Strukturveränderungen des Bindegewebes der Zervix einher. Zu Beginn der Schwangerschaft ist die Zervix ca. 4cm lang und von derber Konsistenz. Unter der Geburt wird sie hauchdünn und weich und öffnet sich auf 10 cm. Dazwischen liegt ein langer Reifungsprozess auf molekularer Ebene, der diese Veränderungen ermöglicht (Lengyel and von Steinburg 2001).

Zur Beurteilung der Zervixreifung wird bis heute der von Bishop im Jahre 1964 entwickelte Score eingesetzt. Dafür werden die Dilatation, die Verkürzung, der Höhenstand der Leitstelle, die Konsistenz und die Position beurteilt. Für jedes Kriterium können 0-3 Punkte verteilt werden. Daraus lässt sich ein Punktwert errechnen. Bei Werten unter acht spricht man von einer unreifen, bei größer gleich acht von einer reifen Zervix.

	0	1	2	3
Dilatation (cm)	geschlossen	1-2	3-4	> 5
Verkürzung (%)	0-30	40-50	60-70	80
Höhenstand	-3	-2	-1	+1 oder +2
Konsistenz	Derb	Mittel	Weich	-
Position	Sakral	Mediosakral	Zentriert	-

Tab 2: Bishop-Score nach Bishop aus dem Jahre 1964

2.2.1 Physiologische Zervixreifung

Im nicht schwangeren Zustand besteht die Zervix aus Bindegewebe und zellulären Bestandteilen wie glatten Muskelzellen, Blutgefäßen und Fibroblasten. Hierbei machen die zellulären Bestandteile, vor allem die Muskelzellen, im Gegensatz zum Corpus uteri nur einen geringen Bestandteil aus. Der größte Teil besteht aus Bindegewebe. Das Bindegewebe bildet ein sehr komplexes Netzwerk aus Kollagen I und II, dem Adhäsionsprotein Fibronectin, Elastin als funktioneller Bestandteil von elastischen Fasern, Fibroblasten, Proteoglykanen und Wasser. Der Hauptbestandteil im nicht schwangeren Zustand ist mit 80% Kollagen. Davon nimmt Kollagen I 70 %

ein, Kollagen II 30% vor. Kollagen durch das Enzym Peptidylsinoxidase zu dicken Kollagenfasern quervernetzt, die eine hohe Reißfestigkeit haben (Lengyel and von Steinburg 2001).

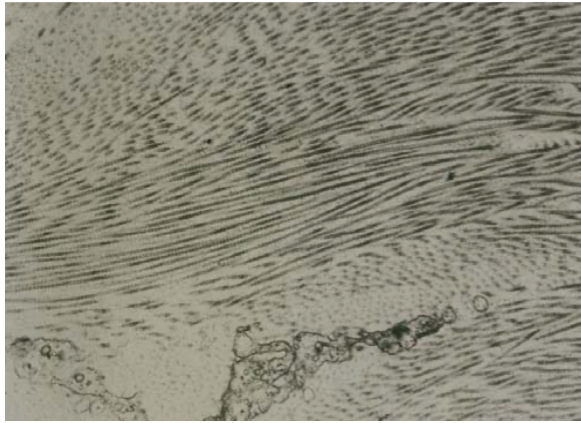
Während der Schwangerschaft kommt es zu einer Reorganisation des Bindegewebes. Man kann hier vier Phasen unterteilen.

Phase I:

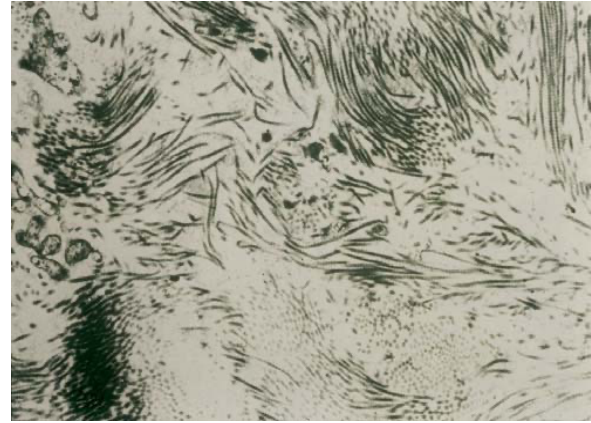
Die Erweichungsphase setzt bereits im ersten Trimenon der Schwangerschaft ein. Dabei kommt es durch die Zunahme der Vaskularisation, zu Flüssigkeitseinlagerungen und zur Hypertrophie des zervikalen Stromas. Außerdem lassen sich eine Hypertrophie und eine Hyperplasie der Zervixdrüsen nachweisen (Helmer and Schneider 2016). In dieser Phase sind die Kollagenbündel nicht mehr so dicht gepackt, aber ebenso wie die glatten Muskelzellen und das Elastin immer noch parallel angeordnet. Damit können sie weiterhin dem erhöhten intrauterinen Druck den nötigen Widerstand entgegensetzen. Trotzdem ist die Zervix schon deutlich weicher als vor Eintreten einer Schwangerschaft.

Phase II

Die Reifungsphase beginnt etwa vier Wochen vor der Geburt. In dieser Zeit kommt es zu einer Abnahme der Kollagenkonzentration. Diese resultiert zum einen aus einer verringerten Kollagensynthese und einem erhöhten Kollagenabbau, zum anderen kommt es durch die vermehrte Einlagerung von Wasser zu einem Verdünnungseffekt (Rath and Bartz 2003). Dieser wird durch das Aminoglykan Hyaluronsäure vermittelt, das von den Fibroblasten sezerniert wird. Der prozentuale Hyalorongehalt liegt im ersten Trimenon bei 10% und bei einer Muttermundweite von 2-3 cm bei 51%. Durch das Glykoprotein Decorin werden die Kollagenfasern gebunden und immobilisiert. Am Ende der Schwangerschaft ist die Konzentration viel geringer. In der Reifungsphase liegen die Kollagenfasern nicht mehr parallel vor, sondern sind durch die Wassereinlagerungen aufgelockert (Lengyel and von Steinburg 2001).



Elektronenmikroskopische Darstellung der unreifen Zervix (10. SSW.) mit dichten, kollagenen Fibrillen



Elektronenmikroskopische Darstellung der reifen Zervix am Termin vor Wehenbeginn: multifokale Auflockerung des kollagenen Bindegewebes mit ungeordnetem Verlauf der kollagenen Fibrillen und großen faserfreien Räumen

Abb1: elektronenmikroskopische Darstellung der Kollagenfasern (Rath and Bartz 2003)

Die oben beschriebenen Veränderungen werden durch Proteasen hervorgerufen. Hierbei handelt es sich um Enzyme, die Proteine abbauen können. Vor allem die Matrixmetalloproteasen (MMP) spielen eine entscheidende Rolle in der Reifung der Zervix, ihre genaue Rolle ist aber noch nicht abschließend geklärt. Viele der in der Zervix nachgewiesenen MMP's haben sich auf den Abbau von Kollagen spezialisiert, wobei MMP-1 v. a. Typ-I- und -III-Kollagen, MMP-8 v. a. Kollagen Typ-I, MMP-9 v.a. Typ-IV oder Typ-V spalten (Henriet, Blavier et al. 1999). Während der Reifung kommt es zudem zu einem Anstieg der neutrophilen Granulozyten, die Proteasen bilden oder die Proteasenproduktion in anderen Zellen stimulieren (Sakamoto, Moran et al. 2005).

Unbestritten ist bis heute die Wirkung von NO(Stickstoffmonoxid)-Donatoren auf die Zervixreifung (Maul, Longo et al. 2003). Im Gewebe der Zervix lässt sich die NO-Synthese nachweisen, die einen entscheidenden Beitrag zur Reifung leistet (Chwalisz and Garfield 1998). Die NO-Konzentration ist am Termin deutlich erhöht. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung von MMP1 und einer Steigerung der Markophagenanzahl. NO führt per se zu einer Vasodilatation. Auf glatte Muskelzellen hat es eine relaxierende Wirkung (Yoshida, Sagawa et al. 2001).

Phase III:

Mit Einsetzen der Wehen kommt es zu einer Dilatation der Zervix. In dieser Phase kommt es zum Einwandern von Leukozyten, die die Dilatation der Kollagenfasern durch Kollagenasen unterstützen. Aktivierte neutrophile Granulozyten und

Makrophagen exprimieren u. a. Plasminogenaktivator, Eicosanoide, Kollagenasen und Elastasen, proinflammatorische Zytokine wie IL-1 und TNF α sowie Adhäsionsmoleküle (Helmer and Schneider 2016).

Durch die Reduktion von Progesteron und Progesteronrezeptoren kommt es zu einer vermehrten IL8-Produktion aus Fibroblasten und Makrophagen. IL-8 trägt zur Chemotaxis, Aktivierung und Degranulation neutrophiler Granulozyten mit nachfolgender Freisetzung von Proteinase (MMP8 und 9) sowie dem daraus resultierenden Abbau von Matrixproteinen bei (Winkler and Rath 2001).

Phase IV

In der letzten Phase wird die Zervix wiederhergestellt. Es kommt zur Einleitung von Reparaturprozessen, die von antiinflammatorischen Prozessen unterstützt werden (Helmer and Schneider 2016).

Ebenfalls haben Östrogen und Progesteron einen Einfluss auf die Zervixreifung. Während Progesteron einen eher hemmenden Effekt hat, in dem es durch Inhibition der Zytokinfreisetzung und durch Hemmung von Proteasen auf der Transkriptionsebene eine Reifung verhindert, hat Östrogen einen gegensätzlichen Effekt. Es zeigt sich, dass am Termin die Konzentration von Östrogen steigt und es zu einer Down-Regulation von Progesteronrezeptoren und damit zum Progesteronentzug kommt (Egarter and Friese 2000, Winkler, Kemp et al. 2002). Progesteron ist für die Ruhigstellung des Myometriums während der Schwangerschaft verantwortlich. Im letzten Schwangerschaftsdrittel kommt es zu einer erhöhten Östrogenkonzentration, die wiederum zu einer Aktivierung des Myometriums führt. Außerdem bewirkt die Verschiebung des Östrogen/Progesteron-Verhältnisses eine vermehrte Produktion von Prostaglandinen (Schneider, Helmer et al. 2016).

Prostaglandine tragen ebenfalls zur Zervixreifung bei, indem sie die Synthese von Zytokinen und Proteasen induzieren. Außerdem unterhalten sie die lokale Entzündungsreaktion (Schneider, Helmer et al. 2016).

	Aktivierung/ Stimulation +	Ruhigstellung/ Hemmung -
Progesteron		-
Stickstoffmonoxid- NO	+	
Östrogen	+	
Prostaglandin – PGE ₂	+	
Relaxin	+	

Tab 3: Hormone und Mediatoren der Zervixreifung (Schneider, Helmer et al. 2016)

2.2.2 Pathologische Zervixreifung

Der genaue Pathomechanismus einer verfrühten Zervixreifung im Sinne einer Zervixinsuffizienz ist bis heute nicht abschließend geklärt.

Von einer pathologischen Zervixverkürzung spricht man, wenn die Zervixreifung schon früher als vier Wochen vor Termin einsetzt. Eine vorzeitige Zervixreifung ist mit einem erhöhten Frühgeburts- oder Spätabortrisiko assoziiert. Eine rein auf intrinsische Faktoren der Zervix begrenzte Insuffizienz ist eher selten (Helmer and Schneider 2016).

Im Moment werden vor allem Faktoren, die zur Aktivierung eines inflammatorischen Geschehens beitragen, als Ursache gesehen. Durch eine Infektion kommt es zu einer erhöhten Expression von MMP-1 und MMP-3, die zu einem Abbau von Kollagen in der extrazellulären Matrix über die Aktivierung von IL-1 und TNF α führen (Oner, Schatz et al. 2008).

Neben der Infektionshypothese gibt es auch Untersuchungen, die belegen, dass Patientinnen mit einer Zervixinsuffizienz in der Vorgeschichte eine geringere Kollagenkonzentration in der Zervix aufweisen, wobei die Daten hier sehr heterogen sind (Stein, Hawighorst et al. 2010).

Bei Patientinnen mit Zervixinsuffizienz ist die verfrühte Dissoziation der Kollagenfasern ein weiterer Ansatz zur Erklärung der Pathophysiologie (Lengyel and von Steinburg

2001). Dadurch kann die Zervix dem steigenden intrauterinen Druck nicht mehr standhalten und verkürzt sich.

2.3 Therapieoptionen der Zervixinsuffizienz

Das Ziel der einzelnen Therapieoptionen ist die Verlängerung der Schwangerschaft und dadurch die Reduktion von Frühgeburten und Spätaborten.

Man unterscheidet konservative von operativen Ansätzen. Zu den operativen Methoden gehören die Cerclage und der totale Muttermundverschluss. Konservative Therapiemaßnahmen wären u. a. die Progesterongabe und die Einlage eines Arabin-Pessars.

2.3.1 Cerclage

Die Wertigkeit einer Cerclage wird kontrovers diskutiert. Bei der Cerclage handelt es sich um einen operativen Eingriff, bei dem die Zervix mit einem Faden umschlungen wird. Es gibt verschiedene Verfahren.

Cerclage nach McDonald:

Das ist die bekannteste Methode. Hier wird die Zervix mittels Tabaksbeutelnaht knapp unterhalb der Blasenumschlagsfalte mit einem nicht resorbierbaren Faden verschlossen. Mit einem doppelt armierten Faden wird dem Uhrzeigersinn entgegengesetzt bei 12Uhr ein- und bei 9Uhr wieder ausgestochen; es wird bei 9Uhr ein- und bei 6Uhr ausgestochen; bei 6Uhr ein- und bei 3Uhr ausgestochen und schließlich bei 3Uhr ein- und bei 12Uhr ausgestochen, abschließend der Faden bei 12Uhr geknotet (Stein, Hawighorst et al. 2010). Die Entfernung sollte in der 37.SSW erfolgen und ist ohne Narkose möglich.

Cerclage nach Shirodkar

Als Alternative steht die Methode nach Shirodkar zur Verfügung. Hierfür wird die Scheidenwand im Sinne einer Kolpotomie an der Blasenumschlagsfalte über 3 cm quer eröffnet. Die Blase muss scharf abpräpariert werden. Auch an der hinteren

Zervixwand erfolgt eine Kolpotomie und eine scharfe Präparation. Ein nicht resorbierbares Band wird im Uhrzeigersinn von der vorderen zur hinteren Kolpotomie und wieder zurück um die Zervix geführt. Das Cerclage-Band wird angezogen und bei 12 Uhr verknotet, abschließend erfolgt der Verschluss der Scheidenhaut mit resorbierbaren Einzelknopfnähten (Stein, Hawighorst et al. 2010). Die Entfernung der Cerclage erfolgt ebenfalls in der 37. SSW. Im Gegensatz zur Methode nach McDonald muss diese Cerclage in Narkose entfernt werden.

Frühzeitiger totaler Muttermundsverschluss

Der frühzeitige totale Muttermundsverschluss (FTMV) ist eine weitere operative Therapiemöglichkeit. Das primäre Ziel ist hier durch einen narbigen Verschluss des Zervikalkanals das Aufsteigen von Vaginalkeimen zu verhindern. Der FTMV wird meistens mit einer Cerclage kombiniert. Intraoperativ erfolgt zuerst die scharfe Abtragung des Portioepithels und danach die Entfernung des Drüsenepithels über ca. 2 cm vom äußeren Muttermund beginnend. Die Wundflächen werden mittels zirkulären Nähten mit einem resorbierbaren Faden adaptiert und zum Schluss mit 3 queren Einzelknopfnähten verschlossen. Eine vaginale Geburt ist möglich, allerdings sollte die Zervix in der 37. SSW rekanalisiert werden. (Stein, Hawighorst et al. 2010).

Man unterscheidet eine prophylaktische von einer therapeutischen Cerclage. Eine prophylaktische Cerclage wird bei entsprechender Anamnese im asymptomatischen Zustand in der Frühschwangerschaft durchgeführt. Im Vergleich mit der therapeutischen Cerclage konnte allerdings die Prävalenz für das Auftreten einer Frühgeburt und auch die perinatale Mortalität nicht gesenkt werden (Berghella and Mackeen 2011). Durch ein abwartendes Vorgehen ließe sich hingegen die Zahl der operativen Eingriffe um 57% senken.

Die Datenlage ist für die sekundäre Cerclage strittig. Owen konnte 2009 in einer randomisierten Studie den Nutzen einer Cerclage bei Patientinnen im Zustand nach Frühgeburt oder Spätabort und einer erneuten Zervixlänge von weniger als 25mm belegen. Hier zeigte sich ein reduziertes Frühgeburtsrisiko bei Patientinnen mit der Zervixlänge unter 25mm nach Anlage einer Cerclage nach McDonald (Owen, Hankins et al. 2009). Es ließ sich ebenfalls belegen, dass sich die Spätabortrate und die perinatale Mortalität reduzieren lassen. Je kürzer die Zervixlänge war, desto größer war der Effekt (Berghella, Rafael et al. 2011).

In einer Untersuchung aus dem Jahr 2017 konnte Berghella zeigen, dass Frauen mit einer Zervixlänge von weniger als 25mm ohne vorgegangene Frühgeburt oder Spätabort nicht von der Anlage einer Cerclage profitieren (Berghella, Ciardulli et al. 2017).

2.3.2 Progesteron

Die Datenlage zu Progesteron ist sehr heterogen sowohl hinsichtlich der Darreichungsform als auch der Dosierung und der Pharmakologie. Die am häufigsten verwendeten Formen sind zum einen 17-Hydroxyprogesteron (17OHP), das in einer Dosis von 250mg intramuskulär verabreicht wird, und zum anderen das natürliche Progesteron, das in einer Dosierung von 200mg in Form einer Weichkapsel vaginal appliziert wird.

Auch hier muss zwischen einer primären und einer sekundären Prävention unterschieden werden. Die Daten zur primären Prävention bei Patientinnen im Zustand nach Frühgeburt oder Spätabort sind sehr uneinheitlich. In einer Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2013 konnte ein signifikanter Vorteil einer Progesterontherapie gegenüber einem Placebo bestätigt werden (Dodd, Jones et al. 2013). Hingegen konnte eine von O'Brien durchgeführte randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Frühgeburtsrisiko zeigen (O'Brien, Adair et al. 2007). Deshalb ist die Gabe von Progesteron in der aktuellen Leitlinie eine sogenannte „Kann“-Empfehlung.

Anders sieht die Datenlage bei der sekundären Prävention aus, d.h. bei Patientinnen, die bereits eine verkürzte Zervix von weniger als 25mm aufweisen. Es konnte gezeigt werden, dass die Applikation von Progesteron die Schwangerschaft bei einer asymptomatischen Zervixverkürzung verlängern kann (Romero, Nicolaides et al. 2016). Die vaginale Gabe ist dabei der intramuskulären Applikation aufgrund des geringeren Nebenwirkungsprofils vorzuziehen (Kuon, Voß et al. 2019). Auch Maerdan et al. haben nachweisen können, dass die vaginale Progesterontherapie zur Verlängerung der Schwangerschaftsdauer führen kann bei Patientinnen, die eine Zervixlänge von 10 bis 20 mm haben. Bei einer Zervixlänge von 20 bis 25 mm scheint die sich kein positiver Effekt im Vergleich zur körperlichen Schonung zu zeigen (Maerdan, Shi et al. 2017).

Pustotina zeigt in einer Studie, dass die vaginale Progesterontherapie einen besseren Effekt auf die Schwangerschaftsdauer hat als die intramuskuläre Applikation von 17OHP oder oral eingenommenes Progesteron (Pustotina 2018). In Bezug auf das Darreichungsformat oder die Dosierung zeigte sich kein Unterschied. Gel oder Kapseln, 90-100 mg oder 200 mg/Tag scheinen äquieffektiv zu sein (Romero, Conde-Agudelo et al. 2018).

Die Gabe von Progesteron bei Patientinnen mit Zervixinsuffizienz ohne Vorgeschichte zeigte ähnliche Effekte wie eine Ceclage. Lediglich bei Patientinnen im Zustand nach Frühgeburt zeigte sich die Cerclage weiterhin überlegen (Wang, Ma et al. 2016). Die Wirkung von Progesteron wird auf die Relaxation des Myometriums zurückgeführt. Diese resultiert aus der geringeren Produktion von Prostaglandinen unter Progesteron. Allerdings konnten Zakar und Hertelendy 2007 beweisen, dass ein kompletter Progesteronentzug bei Säugetieren nicht direkt zur Geburt führt. Dies lässt sich durch das Zusammenspiel von vielen unterschiedlichen Faktoren bei der Entwicklung von Wehen erklären. In Primaten spielen viele verschiedene Paptide, wie z. B. Prostazyklin, Relaxin, parathyroidhormon-ähnliches Peptid, oder auch Nitritoxid, eine wichtige Rolle bei der Relaxation des Myometriums (Zakar and Hertelendy 2007).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Gabe von Progesteron bei Patientinnen mit vorangegangener Frühgeburt die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Frühgeburt reduziert. Es ließ sich sogar beweisen, dass die Mortalität der Kinder deutlich reduziert werden konnte. Auch bei asymptomatischen Patientinnen mit verkürzter Zervix von weniger als 20 mm ohne Vorgeschichte zeigt Progesteron einen positiven Effekt auf die Verlängerung der Schwangerschaft und die Mortalität der Kinder (da Fonseca, Damião et al. 2009). Allerdings gibt es kaum Daten zur prophylaktischen Progesterongabe nach der 24+0 SSW

2.3.3 Pessar

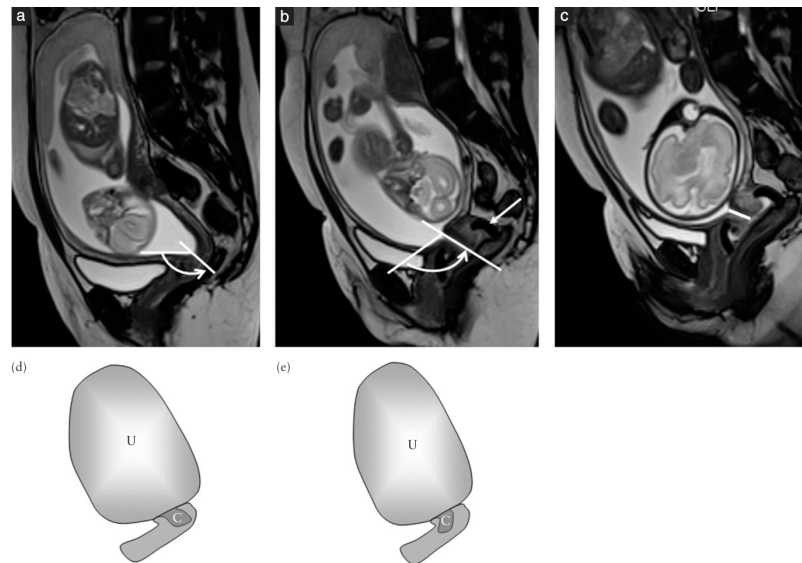
1959 wurde die Pessartherapie zur Behandlung der Zervixinsuffizienz zum ersten Mal durch Cross beschrieben, der 13 Frauen mit einem Ringpessar therapierte. Ursprünglich wurden diese Pessare zur Therapie des Deszensus entwickelt. Das heute üblicherweise verwendete Arabin-Pessar geht auf Hans Arabin zurück, der es 1970 entwickelte. Es ist kuppelförmig gewölbt und hat in der Mitte eine Öffnung für die

Zervix. Es besteht aus weichem formbarem Silikon und passt sich dem Scheidenapex an.



Abb 2: Darstellung der Pessarmodel (www.dr-Arabin.de 2020)

Man geht davon aus, dass die Zervix durch das Pessar nach sakral verlagert wird und somit der Druck vom inneren Muttermund genommen wird (Arabin and Alfirevic 2013). Es konnte mittels MRT nachgewiesen werden, dass sich der Winkel zwischen Uterus und Zervix sich bei einliegendem Pessar ändert. Dadurch reduziert sich die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt (Cannie, Dobrescu et al. 2013).



Sagittal T2-weighted magnetic resonance images at level of cervix: (a) before cervical pessary placement at 23 weeks' gestation and (b) immediately after successful pessary placement (straight arrow), showing change in uterocervical angle (curved arrows). (c) Same pregnancy after pessary placement showing measurement of cervical length at 30.2 weeks' gestation (white line). Schematic drawings illustrate change in uterocervical angle from before (d) to after (e) pessary placement. C, cervix; U, uterus.

Abb 3: Veränderung des Winkels der Zervix nach Pessaranlage (Cannie, Dobrescu et al. 2013)

Eine weitere Hypothese ist, dass die Pessartherapie einen positiven Effekt auf den zervikalen Schleim hat und so die aufsteigenden Infektionen verringert werden können. 2012 konnte in der PECEP-Studie der Nutzen eines Arabin-Pessars in der Verlängerung der Schwangerschaftsdauer gezeigt werden (Goya, Pratcorona et al. 2012). Es zeigte sich eine Frühgeburtenrate von 27% in der Kontrollgruppe ohne Interventionen gegenüber nur 6% in der Pessargruppe. Es gibt aber auch Daten aus einer chinesischen Studie, die durch einen prophylaktischen Einsatz eines Arabin-Pessars, ohne vorbestehende Risikofaktoren, keine Veränderung in der Schwangerschaftsdauer feststellen konnten (Hui, Chor et al. 2013).

Auch eine große Metaanalyse von Saccone kommt zu dem Ergebnis, dass es unter Pessartherapie zu keiner Reduktion des Frühgeburtsrisikos oder der perinatalen Morbidität kommt (Saccone, Ciardulli et al. 2017).

Saccone et al führte eine randomisiert kontrollierte Studie durch, in der sich eine Reduktion der Frühgeburten nach Einlage von Arabin-Pessaren bei Patientinnen mit asymptomatischer Cervixverkürzung von weniger als 25 mm vor der 24+0 SSW bei negativer Anamnese zeigt (Saccone, Maruotti et al. 2017). Hierbei handelt es sich eventuell um eine Subgruppe, die von einer Einlage profitieren würde. Weitere Studien müssen dies noch bestätigen. Allerdings kann bei Patientinnen mit hohem Risiko, z.

B. mit einem Funneling der Zervix uteri das Risiko einer Frühgeburt durch die Pessareinlage reduziert werden (Tsikouras, Anastasopoulos et al. 2018).

Mouzakiti et al (2019) wiesen nach, dass die Anzahl der Krankenhausaufenthalte der geborenen Kinder reduziert werden konnte, wenn die Mütter mit einem nachweisbaren Funneling mit einem Pessar statt mit einer Cerclage behandelt wurden. Optimal wäre allerdings, wenn das Pessar schon vor dem Auftreten des Funneling-Phänomens eingesetzt würde (Mouzakiti, Sierra et al. 2019).

Auch in den speziellen Fällen einer verkürzten Zervix durch eine im Vorfeld vorgenommene Konisation kann eine Pessareinlage zu einer Verlängerung der Schwangerschaft führen (Kyvernitakis, Khatib et al. 2014). Bei Patientinnen mit vorzeitigen Wehen und einer dadurch bedingten Verkürzung der Zervix konnte durch eine Pessartherapie keine Reduktion der Geburten vor der 34. SSW erreicht werden. Dies konnte Pratorona in einer randomisierten kontrollierten Studie nachweisen. Die Geburt vor der 37.SSW, das Auftreten eines Blasensprungs und das Einsetzen von Wehen konnte jedoch reduziert werden. (Pratorona, Goya et al. 2018).

2.3.4 Vergleich der Therapieoptionen

Zum Vergleich der einzelnen Therapieoptionen liegen einige Studien vor. Wir fokussieren uns hier auf den Vergleich zwischen Pessar und Progesteron als Therapieoptionen.

In einer randomisierten kontrollierten Studie konnte 2018 gezeigt werden, dass die Einlage eines Pessars zu keiner Reduktion der Geburten vor der 34. SSW im Vergleich zum vaginal applizierten Progesteron führt (Cruz-Melguizo, San-Frutos et al. 2018). Viele der Probandinnen beklagten nach Pessareinlage Unwohlsein und vaginales Druckgefühl an. Dies resultierte in einer vermehrten Hospitalisierungsrate. Nach einem Monat ließ sich dieser Unterschied nicht mehr nachweisen, was auf einen Gewöhnungseffekt zurückgeführt wird. Jarde kommt in seiner Meta-Analyse von 2018 zu dem Ergebnis, dass die vaginale Progesteronapplikation die einzige Methode mit durchgehend nachweisbarem Effekt zur Prävention einer Frühgeburt ist (Jarde, Lutsiv et al. 2019).

Lange Zeit wurde bei der Kombination von Progesteron und eines Pessars keine Verbesserung der Schwangerschaftsdauer gesehen. Seit 2020 liegen nunmehr Daten vor, dass die Kombination aus Progesteron und der Einlage eines Arabin-Pessars das Risiko einer Frühgeburt vor der 34. SSW deutlich reduziert und auch die Schwangerschaftsdauer deutlich verlängert (Melcer, Kovo et al. 2020). Auch Barinov et al konnten 2017 ähnliche Daten veröffentlichen (Barinov, Shamina et al. 2017).

Auf Grund der unterschiedlichen Datenlagen haben wir die Daten der Patientinnen der Universitätsmedizin Mainz aus den Jahren 2011 bis 2016 ausgewertet. Wir wollten die Entwicklungen in der Therapie der Zervixinsuffizienz aufzeigen und die Wertigkeit der Pessar- und Progesterontherapie evaluieren.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

In eine retrospektive Analyse wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die in den Jahren 2011 bis 2016 mit vorzeitiger Wehentätigkeit, mit Zervixinsuffizienz und mit vorzeitigem Blasensprung in der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden. In der vorliegenden Analyse werden nur Patientinnen mit Zervixinsuffizienz betrachtet.

Es wurden folgende Patientendaten aus der Krankenakte der Patienten erhoben:

1. Patientendaten:
 - a. Alter der Patientin
 - b. Parität
 - c. Kinderwunschbehandlung

2. Daten zum Befund:
 - a. SSW bei Aufnahme
 - b. Zervixlänge

3. Daten zur Therapie
 - a. Dauer des stationären Aufenthaltes
 - b. SSW bei Entbindung
 - c. Tokolyse-dauer
 - d. Progesterongabe
 - e. Pessartherapie
 - f. Anzahl der verschiedenen antibiotischen Wirkstoffe
 - g. Anzahl der Antibiotikazyklen

In der folgenden Analyse wird zum einen die Entwicklung der Therapie der Zervixinsuffizienz über sechs Jahre dargestellt. Zum anderen soll die Effektivität einer Therapie mit einem Pessar oder mit Progesteron beurteilt werden.

3.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Microsoft Excel und SPSS. Der statistische Teil der Arbeit gliedert sich in eine deskriptive und eine explorative Analyse der Daten.

Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurden die Häufigkeitsverteilungen der Merkmale in tabellarischer und graphischer Form dargestellt. Dabei wird besonderes Augenmerk auf die Entwicklung der Therapie der Zervixinsuffizienz in den Jahren 2011 bis 2016 gelegt. Deshalb werden die einzelnen Jahre im Vergleich zueinander dargestellt.

In der explorativen Analyse werden die einzelnen Therapiegruppen zunächst definiert. Es werden fünf Gruppen voneinander abgegrenzt: Keine Therapie (d. h. weder Progesteron noch Pessar), Therapie mit Progesteron, Therapie mit Pessar, Kombinationstherapie mit Pessar und Progesteron und das Gesamtkollektiv. Diese Gruppen werden miteinander verglichen. Dazu wird der Kruskal-Wallis Test bei multipler Testung mit der Bonferoroni Holmes Korrektur eingesetzt. Daneben findet der Chi-Quadrat Test Einsatz zur bivariaten Analyse der kategorialen Variablen. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0.05$ festgelegt.

Um einen tendenziellen Unterschied in einer Gruppe von Mittelwerten weiter zu konkretisieren, wurde noch ein Post-hoc-Test durchgeführt. Damit wurde ein paarweiser Mittelwertvergleich erhoben.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse

Deskription der Patientendaten

In folgender Tabelle sind die Patientendaten in den Jahren 2011 bis 2016 aufgelistet.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Gesamt
Anzahl	75	67	88	78	85	72	465
Alter (Jahre)	29,3 (19-40)	30,1 (16-42)	29,9 (17-44)	30,3 (19-43)	30,6 (20-48)	30,8 (17-41)	30,2 (16-48)
Parität	0,48 (0-3)	0,61 (0-4)	0,5 (0-4)	0,56 (0-4)	0,68 (0-5)	0,38 (0-3)	0,53 (0-5)
Z. n. Kinderwunsch- therapie	6 8%	9 13,4%	9 10,2%	11 14,1%	20 23,5%	19 26,4%	74 15,9%
Mehrlings- schwangerschaft	10 13%	11 16,4%	16 18,2%	18 17,9%	13 15,3%	17 23,6%	85 18,3%

Tab. 4: Darstellung der Patientendaten Alter, Parität, Z. n. Sterilitätsbehandlung, Mehrlingsschwangerschaften

In den Jahren 2011 bis 2016 wurden pro Jahr 67 bis 88 Patientinnen mit Zervixinsuffizienz behandelt. Das Alter der Patientinnen, die stationär aufgenommen werden mussten, steigt im Verlauf der sechs Jahre an. Die Patientinnen im Jahr 2016 waren im Durchschnitt 1,5 Jahre älter als die im Jahr 2011. Die Anzahl der Patientinnen, die sich einer Kinderwunschtherapie unterzogen haben, nimmt ebenfalls im Lauf der Jahre zu. Die Anzahl der Mehrlingsschwangerschaften bewegt sich zwischen 13% und 23,6 % unter den Patientinnen mit Zervixinsuffizienz. Hier gibt es im Jahr 2016 10 Prozent mehr Mehrlingsschwangerschaften unter den Patientinnen mit Zervixinsuffizienz als noch 2011.

Deskription der Aufnahmebefunde:*SSW bei Aufnahme*

Die Daten zu der SSW bei Aufnahme sind in Tabelle 5 abgebildet. Die meisten Aufnahme erfolgten zwischen der 31.-34. SSW. Durchschnittlich wurden die meisten Patientinnen in der 28. SSW aufgenommen

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	gesamt
< 24.SSW	12 (16%)	9 (13,43%)	12 (13,64%)	7 (8,97%)	13 (15,29%)	10 (13,89%)	61 (13,06%)
24.-27. SSW	19 (25,34%)	16 (23,88%)	24 (27,27%)	27 (34,62%)	30 (35,29%)	15 (20,83%)	135 (28,91%)
28.-30. SSW	14 (18,67%)	19 (28,36%)	26 (29,55 %)	19 (24,36%)	18 (21,18%)	19 (26,39%)	115 (24,63%)
31.-34. SSW	30 (40 %)	23 (34,33%)	26 (29,66%)	25 (32,05%)	24 (28,24%)	28 (38,89%)	156 (33,40%)

Tab. 5: SSW bei Aufnahme

Zervixlänge:

In Tabelle 6 sind die Zervixlängen bei Aufnahme dokumentiert. Die maximale Länge lag bei 38 mm und die minimal bei 0. Die meisten Aufnahmen erfolgten bei einer Zervixlänge zwischen 15 und 20 mm. Hier erfolgten 31,9% der Aufnahmen

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	gesamt
>25mm	18 (24%)	10 (14,9%)	7 (8%)	11 (14,1%)	9 (10,6%)	5 (7%)	60 (12,9%)
20-25mm	20 (26,7%)	14 (20,9%)	28 (31,8%)	15 (19,2%)	14 (16,5%)	16 (22,5%)	107 (23%)
15-20 mm	16 (21,3%)	24 (35,8%)	32 (36,4%)	26 (33,3%)	26 (30,6%)	24 (33,8%)	148 (31,9%)
10-15 mm	16 (21,3%)	15 (22,4%)	16 (18,2%)	19 (24,4%)	24 (28,2%)	20 (28,2%)	110 (23,7%)
<10mm	5 (6,7%)	4 (6%)	5 (5,7%)	7 (9%)	12 (14,1%)	6 (8,5%)	39 (8,4%)

Tab. 6: Zervixlänge bei Aufnahme in 5 Gruppen eingeteilt in den Jahren 2011 bis 2016

Deskription der Therapiedaten:*Länge des stationären Aufenthaltes*

Die Abbildung 4 zeigt die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patientinnen. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer lag zwischen 18 (2016 und 2014) und 23 (2011) Tagen. Insgesamt zeigt sich, dass die Dauer des Aufenthaltes im Laufe der sechs Beobachtungsjahre reduziert werden konnte.

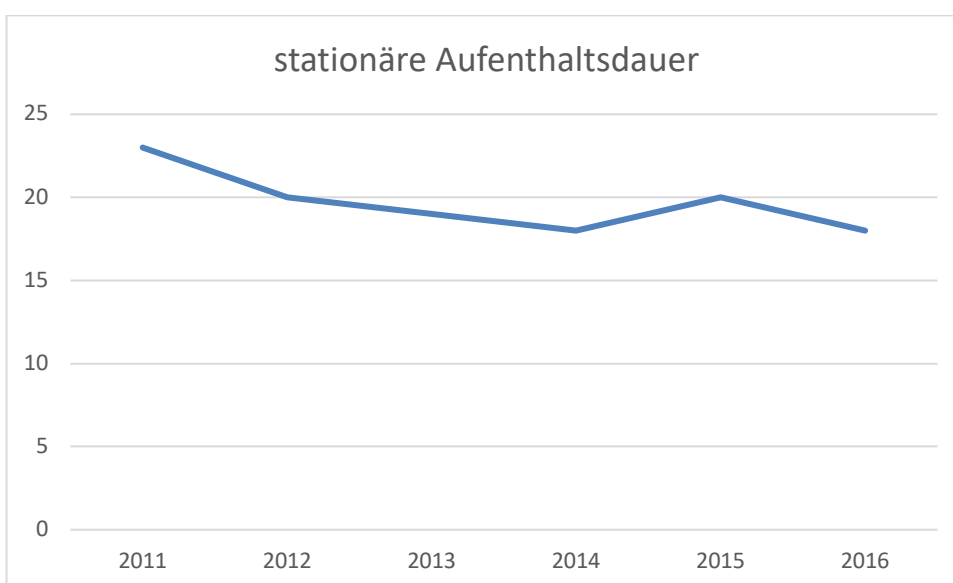


Abb. 4: Darstellung der durchschnittlichen Dauer des stationären Aufenthaltes in den Jahren 2011-2016

Frühgeburtlichkeit

Die folgende Tabelle 7 und Abbildung 5 zeigen den Entbindungszeitpunkt gegliedert in Entbindung vor der 34. SSW, vor der 37. SSW, und Geburt am Termin, also nach der 37. SSW. Der Anteil der Entbindungen vor der 34. SSW lag zwischen 11,5 % und 22,4 %. Der Anteil der Entbindungen vor der 37. SSW lag zwischen 12 und 31,9 %.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
< 34. SSW	12 (17,1%)	6 (11,5%)	8 (11,6%)	13 (18,8%)	12 (18,8%)	13 (22,4%)
>34.SSW + < 37. SSW	21 (30%)	13 (25%)	21 (30,4%)	22 (31,9%)	17 (26,6%)	7 (12%)
Insg. <37.SSW	33 (47,1%)	19 (36,5%)	29 (42%)	35 (50,7%)	29 (45,3%)	20 (34,5%)
>37.SSW	37 (52,9%)	33 (63,5%)	40 (58%)	34 (49,3%)	35 (54,7%)	38 (65,5%)

Tab. 7: SSW bei Entbindung

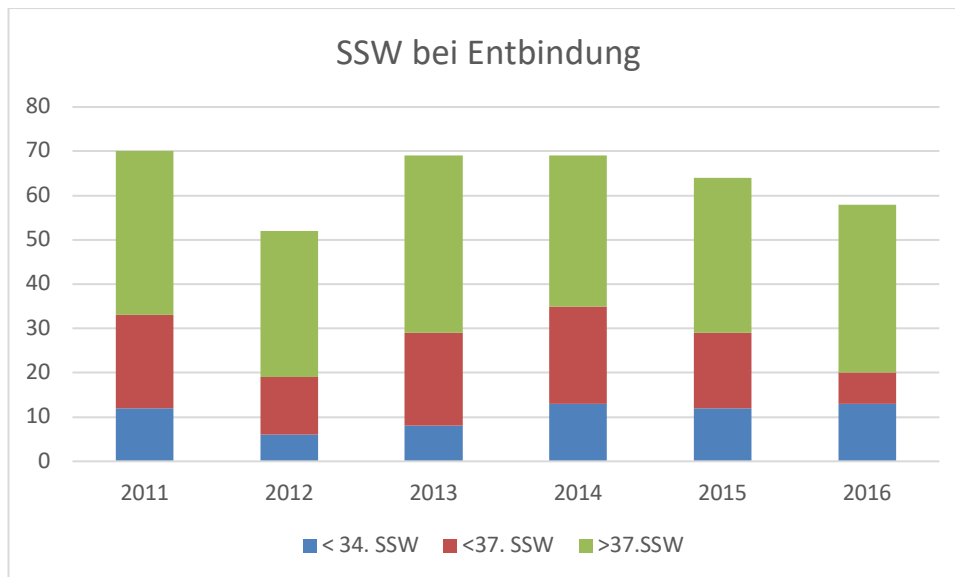


Abb. 5: Darstellung der SSW bei Entbindung

Tokolysedauer

Die Dauer der Tokolyse ist im Jahr 2014 drastisch gesunken auf weniger als 48 Stunden.

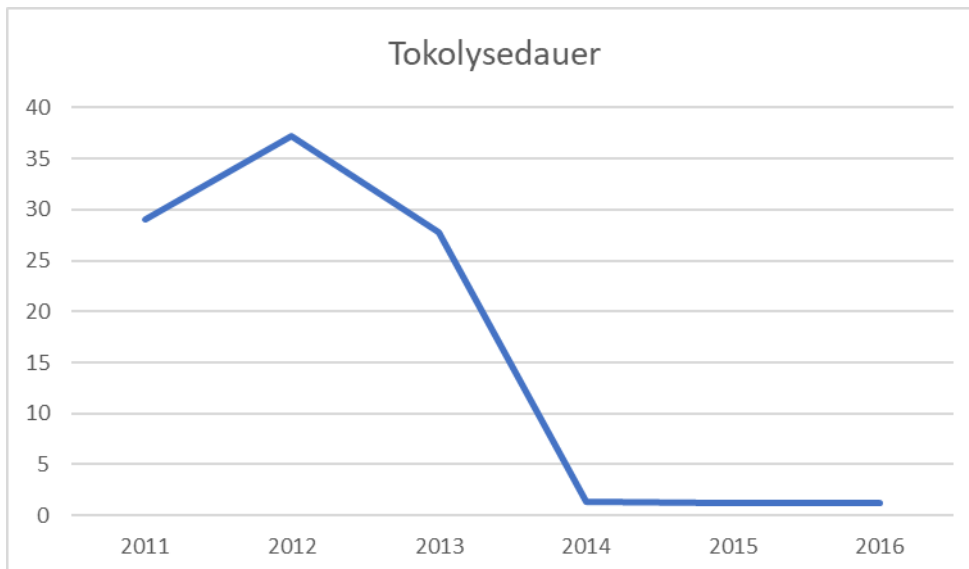


Abb. 6: Verlauf der Tokolysedauer zw. 2011-2016

Progesterongabe

Im Laufe der sechs Jahre wurden die Patientinnen zunehmend mit Progesteron therapiert. Der Anteil der Patientinnen mit Progesterontherapie lag zwischen 18,7 und 82,4%. Tabelle 8 und Abbildung 7 geben darüber Aufschluss.

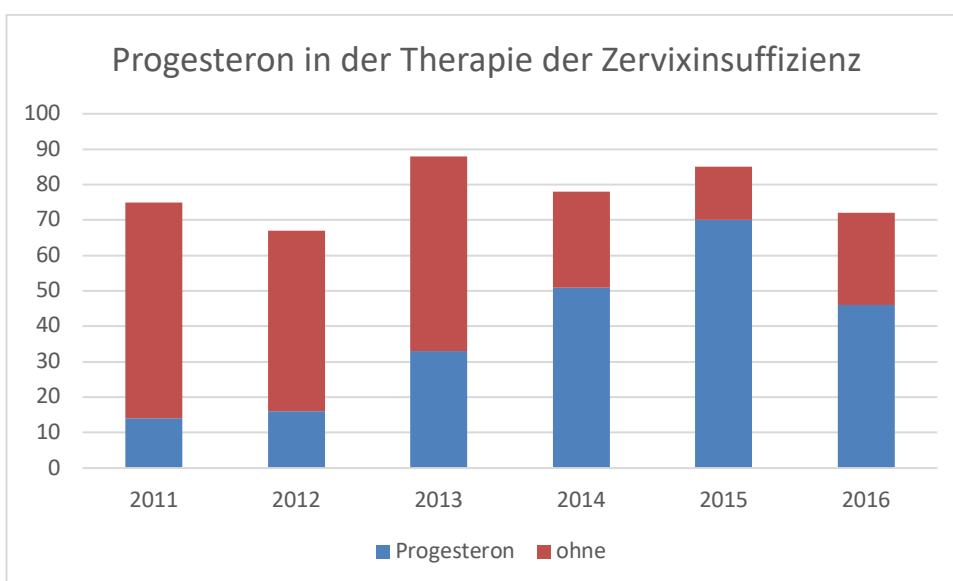


Abb. 7: Anzahl der Patientinnen unter Progesterontherapie zw. 2011-2016

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Therapie mit Progesteron	14 (18,7%)	16 (23,9%)	33 (37,5%)	51 (65,4%)	70 (82,4%)	46 (63,9%)
Therapie ohne Progesteron	61 (81,3%)	51 (76,1%)	55 (62,5%)	27 (34,6%)	15 (17,6%)	26 (36,1%)

Tab. 8: Progesteroneinsatz in der Therapie der Zervixinsuffizienz in den Jahren 2011 bis 2016

Pessartherapie

Im Jahr 2012 wurde das Pessar zunehmend in die Therapiestrategie der Zervixinsuffizienz aufgenommen. Der Einsatz lag in den Jahren 2011 bis 2016 zwischen 0 und 47,2 %

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Pessareinsatz	0 (0%)	4 (6%)	12 (13,6%)	19 (24,4%)	37 (43,5%)	34 (47,2%)
Ohne Pessareinsatz	75 (100%)	63 (94%)	76 (86,4%)	59 (75,6%)	48 (56,5%)	38 (52,8%)

Tab. 9: Pessartherapie bei Zervixinsuffizienz in den Jahren 2011 bis 2016

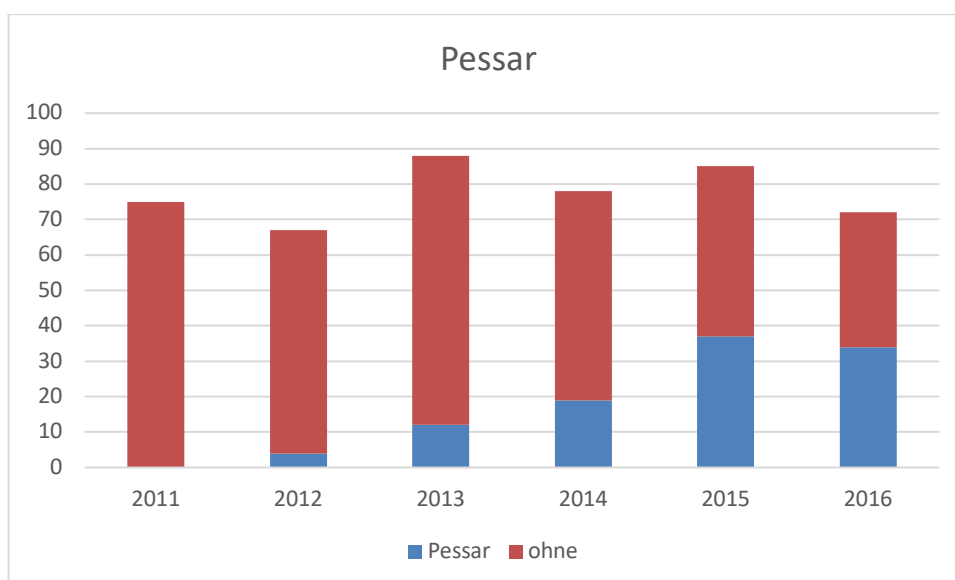


Abb. 8: Anzahl der Patientinnen mit Pessartherapie zw. 2011-2016

Antibiosen:

Oft ist die Antibiose Bestandteil der Therapie der Zervixinsuffizienz. In den Jahren 2011 bis 2016 lag die maximale Therapiedauer für Antibiosen zwischen 30 und 98 Tagen. Dabei wurden zwischen 0 und 10 Wirkstoffen verwendet. Die durchschnittliche Anzahl an Wirkstoffen lag zwischen 1,47 und 0,64. Durchschnittlich wurden die Antibiosen zwischen 11,5 und 4,2 Tagen verabreicht. Das verdeutlichen die Tabelle 10 und die Abbildungen 9 und 10.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Anzahl der Antibiosen	1,47 (0-5)	0,81 (0-10)	1,13 (0-5)	0,64 (0-3)	0,75 (0-3)	0,83 (0-4)
Dauer in Tagen	11,5 (0-79)	7,8 (0-98)	6,9 (0-40)	4,2 (0-24)	5,6 (0-32)	5,2 (0-30)

Tab 10: durchschnittliche Anzahl der Antibiosen und Therapiedauer mit minimaler und maximaler Ausdehnung

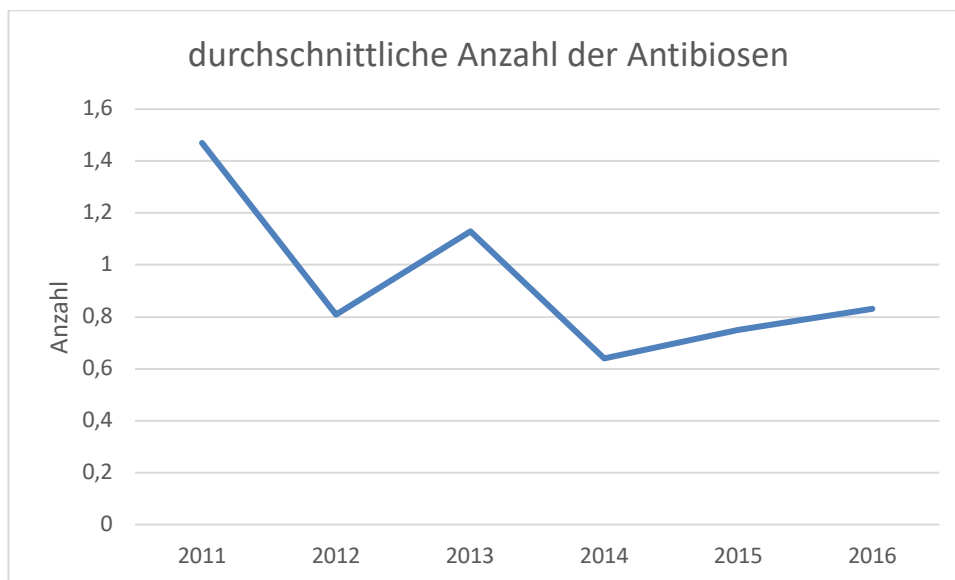


Abb. 9: Verlauf der durchschnittlichen Anzahl der Antibiosen

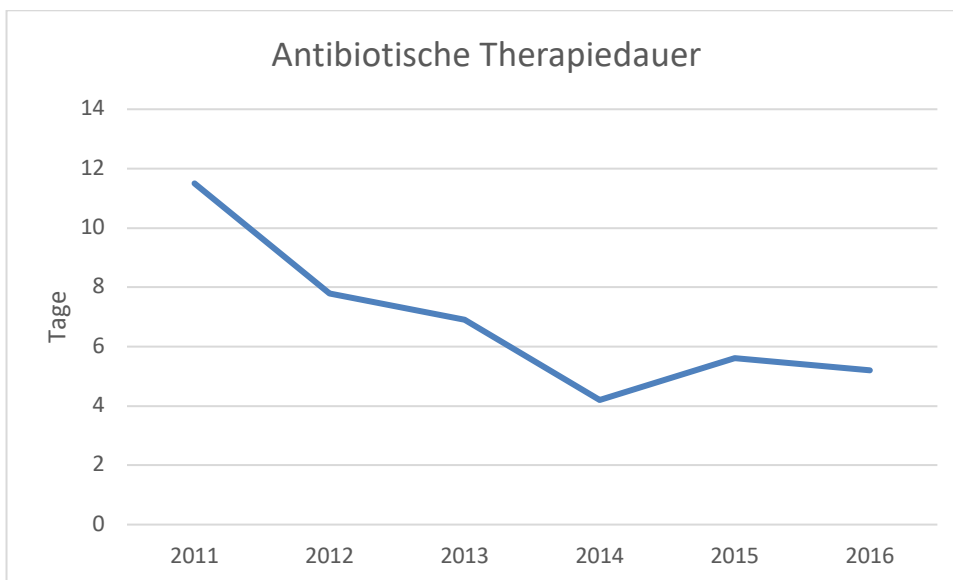


Abb. 10: durchschnittliche Dauer der antibiotischen Therapie

4.2 Explorative Analyse

Zur Unterscheidung der einzelnen Therapiestrategien wurden folgende Gruppen definiert. Die Behandlung erfolgte allein durch ein Pessar (N=17), die Behandlung erfolgt durch Progesteron (N=112), die Behandlung erfolgt sowohl mit Progesteron als auch mit einem Pessar (N=81), es erfolgte weder eine Pessar- noch eine Progesterontherapie (N=161). Die Patientinnen mit einer Cervixlänge mit über 25mm wurden aus der explorativen Analyse ausgeschlossen.

Therapiegruppen	N
Keine Therapie (weder Pessar noch Progesteron)	161
Pessar	17
Progesteron	112
Pessar und Progesteron	81
Gesamt	371

Tab. 11: Definition der Therapiegruppen

Analyse der Patientendaten in den einzelnen Therapiegruppen:*Alter:*

Die folgende Tabelle 12 zeigt das Alter der Patientinnen in den einzelnen Therapiegruppen.

	Keine Therapie	Progesteron	Pessar	Progesteron + Pessar	Gesamt	p*
Alter	29,36 (17-43; 5,56)	30,17 (17-42; 5,40)	31,0 (24-36; 3,16)	30,72 (21-42; 5,12)	29,69 (17-43, 5,5)	0.024

Tab. 12: Darstellung des Alters (Mittelwerte und Range) in den einzelnen Therapiegruppen

Die Altersverteilung in den einzelnen Therapiegruppen unterscheidet sich signifikant ($p=0.024$ Kruskal-Wallis. Post-hoc: Bonferroni-Holmes-Korrektur). Die Patientinnen in der „keine Therapie“-Gruppe sind signifikant jünger als die Patientinnen in der Kombinationsgruppe Progesteron und Pessar ($p=0.008$).

Parität

Die folgende Tabelle (Tabelle 13) stellt die Parität in den einzelnen Therapiegruppen dar:

	Keine Therapie	Progesteron	Pessar	Progesteron + Pessar	Gesamt
Nullipara	101 (62,7%)	69 (61,6%)	12 (70,6%)	50 (61,7%)	232 (62,5%)
Primi- /Multipara	60 (37,3%)	43 (38,4%)	5 (29,4%)	31 (38,3%)	139 (37,5%)

Tab. 13: Anteil der Nullipara in den einzelnen Therapiegruppen

Der Anteil der Erstgebärenden in den Therapiegruppen unterscheidet sich nicht. (X^2 : 0.537, $p = 0.911$).

Kinderwunschbehandlung

Tabelle 14 stellt den Anteil der Patientinnen nach Kinderwunschbehandlung dar.

	Keine Therapie	Progesteron	Pessar	Progesteron + Pessar	Gesamt
Spontane Konzeption	148 (91,9%)	95 (84,8%)	10 (58,8%)	10 (58,85%)	310 (83,6%)
Z.n. Kinderwunschbehandlung	13 (8,1%)	17 (15,2%)	7 (41,2%)	7 (41,2%)	61 (16,4%)

Tab. 14: Anteil der Patientinnen im Z. n. Kinderwunschtherapie in den einzelnen Therapiegruppen

In der Kombinationsgruppe sowie in der Pessargruppe ist der Anteil an Patientinnen nach Kinderwunschtherapie am höchsten. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Anteil der Patientinnen im Z. n. Kinderwunschbehandlung zwischen den Gruppen (X²: 26.159, p < 0.001)

Analyse der Aufnahmebefunde in den einzelnen Therapiegruppen:

In Tabelle 15 sind die bei der stationären Aufnahme erhobenen Befunde Gestationsalter und Zervixlänge dargestellt.

	Keine Therapie	Progesteron	Pessar	Progesteron + Pessar	Gesamt	p*
SSW bei Aufnahme	29,39 (18-34)	28,2 (19-34)	25,94 (20-33)	26,1 (20-32)	28,89 (18-34)	<0.001
Cervixlänge bei Aufnahme	16,37 (0-24)	16,5 (3-24)	14,53 (6-24)	15,7 (2-24)	16,44 (0-24)	0.227

Tab. 15: Darstellung des Schwangerschaftsalters bei Aufnahme und der Zervixlänge (Mittelwert und Range) in den einzelnen Therapiegruppen

Die Schwangerschaftswoche bei Aufnahme zeigt einen signifikanten Unterschied (p<0.001). Die Patientinnen in der „keine Therapie“ Gruppe wurden später in der Schwangerschaft aufgenommen als die Patientinnen in den anderen

Therapiegruppen. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der „Keine Therapie“ Gruppe mit der Progesterongruppe ($p=0.036$), mit der Pessargruppe ($p=0.001$) und der Kombinationsgruppe Pessar und Progesteron ($p<0.001$). In Bezug auf die Zervixlänge lässt sich kein signifikanter Unterschied nachweisen ($p=0.227$)

Analyse der Therapiedaten in den einzelnen Therapiegruppen:

Dauer des stationären Aufenthaltes

Tabelle 16 gibt Aufschluss über die Dauer des stationären Aufenthaltes.

	Keine Therapie	Progesteron	Pessar	Progesteron + Pessar	Gesamt
Aufenthaltsdauer	18,06 (18,61)	21,01 (22,19)	36,29 (31,83)	26,98 (26,04)	21,73 (22,58)

Tab. 16: Darstellung der Dauer des stationären Aufenthaltes (mittlere Aufenthaltsdauer und Standardabweichung) in den einzelnen Therapiegruppen

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen keiner Therapie und Therapie mit Pessar ($p = 0.008$ Kruskal-Wallis) sowie zwischen keiner Therapie und kombinierter Therapie mit Progesteron und Pessar ($p = 0.020$). Frauen mit Pessar oder der Kombination Progesteron + Pessar hatten einen signifikant längeren stationären Aufenthalt als Patientinnen ohne Therapie.

Schwangerschaftsalter bei Entbindung

Tabelle 17 stellt das mittlere Gestationsalter bei Entbindung dar.

	Keine Therapie	Progesteron	Pessar	Progesteron + Pessar	Gesamt
Gestationsalter bei Entbindung	36,20 (3,74)	37,07 (3,59)	35,29 (3,52)	36,92 (3,73)	36,6 (3,70)

Tab. 17: Darstellung des mittleren Gestationsalters bei Entbindung mit Standardabweichung

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Gestationsalter bei Entbindung. (Kruskal Wallis $p = 0.056$) Patientinnen unter Progesterontherapie und unter Kombinationstherapie werden tendenziell in einem späteren Gestationsalter entbunden.

Post-hoc-Analyse

Zur Konkretisierung dieser knapp verfehlten Signifikanz wird ein Post-hoc-Test vorgenommen. Dieser besteht in einem paarweisen Mittelwertvergleich und zeigt weiterhin keinen signifikanten Unterschied.

Die folgenden Tabellen zeigen den Anteil der Frühgeburten in den einzelnen Therapiegruppen im Vergleich.

1. Vergleich Keine Therapie mit Pessartherapie

	Keine Therapie	Pessar
Partus nach 37+0	101 (62,7%)	9 (52,9%)
Partus vor 37+0	60 (37,3%)	8 (47,1%)

Tab. 18: Frühgeburten in den Therapiegruppen keine Therapie und Pessartherapie

Nach Anlage eines Pessars zeigten sich etwas häufiger Frühgeburten, der Unterschied zeigte aber keine statistische Signifikanz. (χ^2 : 0.624, $p = 0.429$)

2. Vergleich Keine Therapie mit Progesterontherapie

	Keine Therapie	Progesteron
Partus nach 37+0 SSW	101 (62,7%)	79 (70,5%)
Partus vor 37+0 SSW	60 (37,3%)	33 (29,5%)

Tab. 19: Frühgeburten in den Therapiegruppen keine Therapie und Progesterontherapie

Unter Progesterontherapie zeigten sich tendenziell weniger Frühgeburten als in der Gruppe ohne Therapie. Dieser Unterschied verfehlte aber statistische Signifikanz. (χ^2 : 1.790, $p = 0.181$)

3. Vergleich Keine Therapie mit Kombinationstherapie (Pessar und Progesteron)

	Keine Therapie	Kombination Pessar + Progesteron
Partus nach 37+0 SSW_n	101 (62,7%)	60 (74,1%)
Partus vor 37+0 SSW	60 (37,3%)	21 (25,9%)

Tab. 20: Frühgeburten in den Therapiegruppen keine Therapie und Kombination Progesteron+Pessartherapie

Die Kombinationstherapie mit Pessar und Progesteron führte tendenziell ebenfalls zu weniger Frühgeburten als in der Gruppe ohne Therapie. Dieser Unterschied verfehlte aber statistische Signifikanz (X²: 3.113, p = 0.078)

4. Vergleich Pessartherapie mit Kombinationstherapie (Pessar und Progesteron)

	Pessar	Pessar + Progesteron
Partus nach 37+0	9 (52,9%)	60 (74,1%)
Partus vor 37+0	8 (47,1%)	21 (25,9%)

Tab. 21: Frühgeburten in den Therapiegruppen Kombination Pessar und Progesteron im Vergleich zu alleiniger Pessartherapie

Die Kombinationstherapie mit Pessar + Progesteron führte tendenziell auch zu weniger Frühgeburten als die alleinige Anwendung eines Pessars, auch hier wurde aber eine statistische Signifikanz nicht erreicht. (X²: 3.102, p = 0.083)

Betrachtung der Patientinnen je nach dem Gestationsalter der stationären Aufnahme

1. Aufnahme vor der 25.SSW

Im Folgenden soll nun eine Betrachtung der Patientinnen, die vor der 25. SSW aufgenommen wurden, erfolgen.

Dabei zeigt sich zunächst ein signifikanter Unterschied im Gestationsalter bei Entbindung. Bei Einsatz von Progesteron bzw. Progesteron + Pessar zeigt sich ein höheres Gestationsalter. In der post-Hoc-Analyse (Bonferroni-Holm) zeigt sich die Signifikanz aber weder gegenüber keiner Therapie ($p = 0.150$ (Progesteron) bzw. $p = 0.055$ (Progesteron + Pessar)) noch gegenüber der Pessartherapie ($p = 1.000$ (Progesteron) bzw. $p = 0.848$ (Progesteron+Pessar)). Die Darstellung erfolgt in Tabelle 22.

	SSW bei Aufnahme	Cervixlänge bei Aufnahme	Stationäre Aufenthaltsdauer	SSW bei Entbindung
Keine Therapie	22,4 (18-24, 1.70)	15,1 (0-23, 6.72)	31 (2-94, 29.41)	31,65 (25-40, 5.48)
Progesteron	22,68 (19-24, 1.38)	14,92 (3-24, 6.40)	40,80 (2-106, 31.10)	35,50 (25-42, 5.84)
Pessar	22,14 (20-24, 1.35)	14,14 (8-24, 6.04)	62,14 (5-95, 31.91)	32,67 (30-37, 2.34)
Progesteron + Pessar	22,76 (20-24)	15,15 (2-23, 5.57)	45,93 (5-102, 31.31)	36,21 (24-40, 4.33)
P	0.678	0.974	0.111	0.021

Tab. 22: Darstellung der SSW bei Aufnahme, der Zervixlänge und der Aufenthaltsdauer sowie des Gestationsalters bei Entbindung (Mittelwert, Range und Standardabweichung) bei Patientinnen, die vor der 25. SSW aufgenommen wurden.

2. stationäre Aufnahme zwischen der 25. bis 30. SSW

Es zeigen sich folgende Daten, wie in Tabelle 23 dargestellt.

	SSW bei Aufnahme	Cervixlänge bei Aufnahme	Stationäre Aufenthaltsdauer	SSW bei Entbindung
Keine Therapie	27,67 (25-30, 1.85)	16,31 (2-24, 5.12)	25,69 (2-73, 19.89)	36,23 (25-42, 3.64)
Progesteron	27,94 (25-30, 1.64)	17,87 (8-24, 4.24)	20,50 (2-77, 17.54)	37,07 (30-42, 2.69)
Pessar	27,63 (25-30, 1.51)	15,88 (11-12, 4.85)	20,38 (5-50, 16.72)	37,33 (32-41, 3.27)
Progesteron + Pessar	27,63 (25-30, 1.76)	15,98 (3-24, 4.48)	17,31 (1-70, 14.63)	37,39 (27-42, 3.48)
P	0.820	0.189	0.237	0.338

Tab. 23: Darstellung der SSW bei Aufnahme, der Zervixlänge und der Aufenthaltsdauer sowie des Gestationsalters bei Entbindung (Mittelwert, Range und Standardabweichung) bei Patientinnen, die zwischen der 25. und 30. SSW aufgenommen wurden.

In der Kruskal-Wallis-Analyse zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Insbesondere ist keine Gruppe identifizierbar, die bezüglich stationärer Aufenthaltsdauer oder Gestationsalter profitiert.

5 Diskussion

Zunächst soll hier auf die Entwicklung in den Jahren 2011 bis 2016 eingegangen werden. Es wird differenziert zwischen den Patientendaten, den Aufnahmebefunden und den Therapien in diesem Zeitraum. Im Anschluss daran wird die Wertigkeit der Progesteron- und der Pessartherapie diskutiert.

Entwicklungen im Patientenkollektiv:

In den Jahren 2011 bis 2016 wurden insgesamt 465 Patientinnen mit der Diagnose Zervixinsuffizienz in der geburtshilflichen Abteilung der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mainz aufgenommen. Während das durchschnittliche Alter der Patientinnen 2011 bei 29,3 Jahren lag, zeigte sich im Verlauf dieser sechs Jahre eine stetige Zunahme des Lebensalters der Frauen bei stationärer Aufnahme. 2016 waren die Patientinnen im Durchschnitt 1,5 Jahre älter, und zwar 30,8 Jahre alt. Diese Beobachtung entspricht dem gesellschaftlichen Trend, wie der Bericht des statistischen Bundesamtes belegt. In diesem zeigt sich nämlich generell ein mit den Jahren immer weiter steigendes Lebensalter der Erstgebärenden in der Bundesrepublik Deutschland. So lag deren durchschnittliches Alter im Jahre 2010 bei 29,2 Jahren. Im Jahr 2019 waren Erstgebärende durchschnittlich 31,5 Jahre alt. Viel deutlicher erkennt man diese Entwicklung, wenn man noch weiter in die Vergangenheit schaut. 1980 waren die Frauen in Westdeutschland bei der Geburt ihres ersten Kindes im Durchschnitt 25 Jahre alt (Bundesamt 2020).

Die Verschiebung der Familiengründung in ein späteres Lebensalter hat vielseitige Gründe. Vor allem die Berufsausbildung der jungen Frauen scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen, denn der Effekt des zunehmenden Alters der Erstgebärenden zeigt sich vor allem bei Akademikerinnen, was Rogge et al (2020) nachweisen konnten. Diese Altersverschiebung hat erhebliche Konsequenzen für die Gesellschaft und für jede einzelne Frau, denn die spontane Konzeptionswahrscheinlichkeit sinkt kontinuierlich mit steigendem Lebensalter. So liegt sie bei Frauen unter 25 Jahren im ersten Zyklus bei 0,23 und ab 35 Jahren nur noch bei 0,16 (Sozou and Hartshorne 2012). Um den Kinderwunsch dann in einem späteren Lebensalter zu erfüllen, bedürfen immer mehr Paare medizinische Hilfe. Dazu enthält das deutsche IVF-

Register aufschlussreiche Informationen. Aus den Jahresberichten des Deutschen IVF Register lässt sich erkennen, dass in Deutschland im Jahr 2011 insgesamt 49.696 Frauen in den Kinderwunschzentren behandelt wurden (Jahrbuch 2011), 2016 waren es 65.772 Frauen (Jahrbuch 2016). Im IVF-Register werden aber nur die künstlichen Befruchtungen wie die In-vitro-Fertilisation (IVF) und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) erfasst. Es ist also davon auszugehen, dass sich deutlich mehr Frauen und Männer in den Kinderwunschzentren vorgestellt und eine Sterilitätstherapie in Anspruch genommen haben. Diese Entwicklung lässt sich auch in unserem Patientinnenkollektiv nachvollziehen. Im Verlaufe der sechs Jahre von 2011 bis 2016 hat sich in unserem Kollektiv eine steigende Anzahl Frauen einer Sterilitätsbehandlung unterzogen: 2011 waren es lediglich 6 Frauen (8 %), 2016 waren es 19 Frauen (26,4%).

Zudem zeigte sich über den Untersuchungszeitraum auch eine Zunahme der Mehrlingsschwangerschaften. Hier ist ein Zusammenhang mit Kindewunschbehandlungen und steigendem Alter der Frauen wahrscheinlich. In der Behandlung ungewollter Kinderlosigkeit werden sowohl hormonelle ovarielle Stimulationen mit Ovulationsauslösungen als auch invasivere Methoden wie das IVF- und das ICSI-Verfahren eingesetzt. Bei der ovariellen Stimulation kann es zu einer Reifung von mehr als einer Eizelle kommen. Bei Ovulationsauslösung und Geschlechtsverkehr zum optimalen Zeitpunkt besteht ein greifbares Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft. Bei der IVF-/ICSI-Therapie ist laut Deutschem Embryonenschutzgesetz ein Transfer von bis zu drei Embryonen in den Uterus erlaubt. Damit erhöht sich ebenfalls das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft. Abgesehen davon haben aber Frauen am Ende der reproduktiven Phase per se ein höheres Risiko für Mehrlingsschwangerschaften.

2011 lag die Anzahl der Zwillingsgeburten nach IVF-/ICSI-Behandlungen bei 1.222. Das waren 21,03% aller Geburten nach künstlicher Befruchtung bei insgesamt 53.076 Behandlungszyklen (Register 2012). Die Anzahl der Drillingsschwangerschaften, die letztendlich zur Geburt von drei Kindern geführt haben, lag 2011 bei 54 bzw. 0,93%. Aufgrund der Risikokonstellation von Mehrlingsschwangerschaften geht auch in der Reproduktionsmedizin das Bestreben dahin, Mehrlingsschwangerschaften soweit es geht zu vermeiden. Deshalb werden in den meisten Fällen nach IVF- und ICSI-Behandlungen maximal 2 Embryonen eingesetzt. Die Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin propagiert den sogenannten Single-Embryo-Transfer. Damit

reduzieren sich jedoch auch die Erfolgsraten einer IVF-/ICSI-Therapie. Deshalb ist dieser Therapieansatz nicht allen Kinderwunschpatienten zu vermitteln. Statistisch lässt sich ein leichter Rückgang der Zwillings- bzw. Drillingsgeburten nach IVF/ICSI erkennen. 2016 wurden 6000 Zwillings- (20,18%) und 152 Drillingsgeburten (0,51%) im Deutschen IVF Register erfasst (Register 2017) bei deutlich steigender Zahl der Behandlungszyklen (105.767 im Jahr 2016). Damit wird der Zusammenhang zwischen der Entwicklung des Lebensalters unserer Patientinnen, Kinderwunschbehandlungen und Mehrlingsschwangerschaften offensichtlich.

Aufnahmebefunde im Verlauf der Jahre 2011 bis 2016

Im Mittel erfolgte die stationäre Aufnahme der Patientinnen in der 28. SSW. Die meisten Aufnahmen fanden in der 31.-34. SSW statt. Im Zeitraum zwischen 2011 und 2016 änderte sich die Anzahl der Aufnahmen pro Jahr nicht wesentlich. Auch in Bezug auf das Gestationsalter bei stationärer Aufnahme zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) hat 2016 und 2018 einen Qualitätsbericht zur Geburtshilfe veröffentlicht (Gesundheitswesen 2016, Gesundheitswesen 2018). Hier zeigte sich, dass sich im Jahr 2014 55.704 schwangere Frauen in Deutschland, das waren 8,07% aller Schwangeren, präpartal einer stationären Therapie unterziehen mussten. Diese Zahl sank im Jahr 2017 auf 50.330 (6,6%). In diesen Berichten wurden die Aufnahmediagnosen während der Schwangerschaft nicht weiter unterschieden, so dass sich nur eine Aussage zur Gesamtzahl der Krankenhausaufenthalte treffen lässt. Auch in den Auswertungen des IQTIG zeigt sich, dass die meisten stationären Aufnahmen in der 32.-36. SSW erfolgten, was unsere eigene Beobachtung bestätigt.

Die Zervixlänge bei Aufnahme lag in unserem Kollektiv im Durchschnitt zwischen 15 und 20 mm. Im betrachteten Zeitraum zeigte sich eine Abnahme der Patientinnen mit einer Zervixlänge über 25 mm, während der Anteil an Patientinnen mit einer Zervixlänge von 10 bis 15 mm zunahm. Die Zuweisung der Patientinnen zur stationären Aufnahme erfolgte im Laufe des Beobachtungszeitraumes erst bei einer kürzeren Zervix. Diese Entwicklung ist dahingehend zu erklären, dass die Zervixinsuffizienz 2009 präzise definiert wurde (Berghella 2009): Es wurde ein Cut-off-Wert von 25mm festgelegt. Diese exakte Definition der Zervixinsuffizienz basierte v. a.

auf den Studien von Berhella 2009 und Roman 2007, die zeigen konnten, dass eine Zervixlänge von über 25 mm mit einem sehr geringen Frühgeburtsrisiko einhergeht. Die konkrete Benennung eines Cut-off-Wertes führte zu einer restriktiveren Einweisungspraxis.

Therapieentwicklungen von 2011 bis 2016:

Aufenthaltsdauer

Die Aufenthaltsdauer der Patientinnen reduziert sich im beobachteten Zeitraum von 23 Tagen im Jahre 2011 auf 18 Tage 2016. Hier besteht ein enger Zusammenhang, mit der Tokolyse, die weiter unten noch näher betrachtet wird.

Durch die Verkürzung der Hospitalisierung reduzieren sich sowohl die Kosten für unser Gesundheitssystem als auch die Risiken für die Patientinnen. Während der Hospitalisierung steigt das Risiko für Thrombosen und Embolien sowie für Infektionen, Osteoporose und Muskelatrophie. Auch auf das seelische Wohlbefinden hat ein langer Krankenhausaufenthalt einen negativen Einfluss.

Während man zunächst davon ausging, dass eine Immobilisierung, also eine körperliche Schonung, zu einer Entlastung des Gebärmutterhalses führt, bestätigen die aktuellen Daten diese Hypothese nicht. Saccone und Berghella kommen in ihren Studien zu dem Schluss, dass körperliche Schonung und Bettruhe bei bestehender Zervixinsuffizienz keinen Vorteil bringen (Saccone, Berghella et al. 2018). Es lassen sich unter diesem Therapieregime sogar ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten, einen vorzeitigen Blasensprung und ein niedrigeres Geburtsgewicht des Kindes nachweisen (Zemet, Schiff et al. 2018, Omar 2019).

Den IQTIG- Berichten (Gesundheitswesen 2016) ist zu entnehmen, dass die Anzahl der stationären Aufenthalte bei Schwangeren unter sieben Tagen in den letzten Jahren zugenommen hat. 2014 lag die Anzahl der Aufenthalte unter sieben Tage bei 70,48%, im Jahr 2017 bei 72,78%. Die Anzahl der Aufenthalte zwischen 7 und 13 Tagen sank von 18,69% in 2014 auf 17,42% in 2018. Ebenso lässt sich eine Abnahme der Aufenthalte zwischen 14 und 20 Tagen und über 21 Tagen beobachten. Diese Entwicklungen konnten wir auch an unserem Patientinnenkollektiv nachvollziehen.

Tokolyse

Die drastischste Therapieänderung in unserem Beobachtungszeitraum von 2011 bis 2016 zeigt sich für die Dauer der Tokolyse. 2011 wurden die Patientinnen durchschnittlich über 37,2 Tage einer medikamentösen Wehenhemmung unterzogen. 2014 lag die Therapiedauer im Schnitt bei 1,3 Tagen.

Tatsächlich war lange Zeit eine Dauertokolyse z. B. in Form einer Bolustokolyse mit Fenoterol eine etablierte Therapie. Die Bolusgabe wurde im Verlauf des stationären Aufenthaltes in reduzierter Dosis gegeben. Sobald eine Patientin eine vermehrte Wehentätigkeit verspürte, wurde die Dosis wieder gesteigert. Damit wurde die medikamentöse Behandlung zu einer Langzeittherapie, die schließlich noch in einer Erhaltungstokolyse mit Nifedipin münden konnte. Die Evidenz einer Dauertokolyse wurde immer wieder in Frage gestellt. Es liegen einige randomisiert-kontrollierte Studien vor, die belegen, dass eine Fortführung der Tokolyse über den Zeitraum der Lungenreifeinduktion hinaus, weder zu einer signifikanten Verlängerung der Schwangerschaftsdauer noch zu einer Senkung der perinatalen Mortalität und neonatalen Morbidität führen (Naik Gaunekar, Raman et al. 2013). Allerdings schien der erlebte Nutzen so groß, dass die Hemmschwelle, ein bewährtes Konzept zu verlassen, fast unüberwindbar schien. In der Geburtshilfe der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mainz wurde 2014 der Entschluss gefasst, sich vom Konzept der Dauertokolyse zu lösen. Der Auslöser für diese Entscheidung lag in einem Rote-Hand-Brief von 2013 (Rote-Hand-Brief 2013), in dem die Anwendung von Beta-Sympathomimetika aufgrund der schwerwiegenden, in sehr seltenen Fällen auch letalen kardiovaskulären Nebenwirkungen auf maximal 48 Stunden begrenzt wurde. Als alternatives Tokolytikum steht noch Atosiban, ein Oxytocin-Rezeptorantagonist, zur Verfügung. Auch dieser ist nur für einen 48-stündigen Einsatz zugelassen.

Die Zervixinsuffizienz ist definiert als eine Zervixverkürzung ohne bestehende Wehentätigkeit. Die eigentliche Indikation für eine medikamentöse Wehenhemmung sind vorzeitigen Wehen mit einer daraus folgenden Verkürzung der funktionellen Zervix und/oder Eröffnung des Muttermundes. Heute wird - begleitend zur Lungenreifungsinduktion - nur im Einzelfall eine Tokolyse über mehr als 48 Stunden fortgeführt.

Durch diese Entwicklungen kam es zu einer drastischen Reduktion der Tokolysebehandlungen, der Tokolysedauer und der Aufenthaltsdauer in der Geburtshilfe der Universitätsmedizin Mainz seit 2014.

Progesteron

Die Häufigkeit einer Therapie mit Progesteron bei Zervixinsuffizienz lag in unserem Kollektiv im Jahr 2011 bei 18,7%, 2015 bei 82,4% und 2016 bei 63,9 %. Somit lässt sich ein deutlicher Anstieg der Progesterontherapie nach 2011 verzeichnen, mit leichteren Schwankungen in den letzten Jahren. Die intravaginale Applikation von Progesteron hat sich zu einer Standardtherapie bei Zervixinsuffizienz entwickelt.

Der Durchbruch der Progesterontherapie ist auf mehrere zwischen 2011 und 2013 veröffentlichte Studien zurückzuführen. Romero et al. konnten 2012 zusätzlich zu einer Reduktion der Frühgeburtsrate auch eine Reduktion der neonatalen Morbidität nachweisen (Romero, Nicolaidis et al. 2012). Im Vergleich dazu wurde 2016 die OPPTIMUM-Studie veröffentlicht, eine multizentrische randomisierte Doppelblindstudie, in der sich jedoch kein Effekt von Progesteron auf die Frühgeburtsrate nachweisen ließ (Norman, Marlow et al. 2016). In den folgenden Jahren konnten dann allerdings weitere Studien die Wirksamkeit von Progesteron bekräftigen, allerdings war hierzu eine Subgruppenanalyse notwendig. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2018, die auch die Daten der OPPTIMUM-Studie einschloss, konnte eine signifikante Reduktion der Frühgeburtsrate und eine signifikante Verbesserung des neonatalen Outcomes bei einer Therapie vor der 25. SSW nachgewiesen werden (Romero, Conde-Agudelo et al. 2018). Dieser Effekt galt gleichermaßen für Patientinnen mit und ohne Vorgeschichte einer Frühgeburt (Romero, Nicolaidis et al. 2016). Für die Gabe von Progesteron nach 24+0 SSW gibt es aktuell keine ausreichenden Daten. In der 2018 veröffentlichten Leitlinie zur Prävention und Therapie der Frühgeburt ist die intravaginale Progesterongabe vor 24+0 SSW bis 36+6 SSW ein fester Bestandteil der sekundären Prophylaxe.

Pessar

Bis 2011 wurden keine Pessare zur Therapie der Zervixinsuffizienz eingesetzt. In den folgenden Jahren kamen diese dann zunehmend zum Einsatz, der 2012 bei sechs Prozent lag und im Jahr 2016 auf 47,2% stieg.

Der Beginn der Pessartherapie im Jahr 2012 ist auf die Arbeit von Goya aus dem Jahr 2012 zurückzuführen. In dieser klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass ein Zervixpessar die Frühgeburtsrate vor der 34 SSW bei Frauen, die vor 24+0 SSW eine Zervixlänge < 25 mm aufwiesen, von 27% auf 6 % senkt (Goya, Pratcorona et al. 2012). Bereits die Beobachtungen von Hui 2013 stellten diese Ergebnisse allerdings in Frage (Hui, Chor et al. 2013). Es folgten weitere Multizenterstudien, die für die Pessartherapie keinen Effekt in Bezug auf die Frühgeburtsrate vor 34 SSW und die perinatale Mortalität nachweisen konnten (Nicolaidis, Syngelaki et al. 2016). Aktuell wird die Einlage eines Pessars vor der 24+0 SSW bei zervixinsuffizienten Patientinnen ohne Vorgeschichte mit einer Kann-Option bewertet (Berger, Abele et al. 2019)

Antibiose

Im beobachteten Zeitraum konnten sowohl die Dauer der antibiotischen Therapie als auch die Anzahl der antibiotisch wirksamen Substanzen deutlich reduziert werden. Im Jahr 2011 erhielten die Patientinnen im Durchschnitt 1,47 Antibiosen. Im weiteren Verlauf konnte die Anzahl auf 0,8 (2016) gesenkt werden. Betrachtet man die Dauer der Therapie, so sieht man auch hier einen Rückgang: 2011 wurde im Durchschnitt über 11,5 Tage eine Antibiose verabreicht, während es 2016 nur noch 5,2 Tage waren.

In der Pathogenese der Zervixinsuffizienz wird die vaginale Infektion als einer der Risikofaktoren angesehen. Es gibt etliche Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer vaginalen Infektion und dem Risiko einer Frühgeburt sehen (Goldenberg, Iams et al. 1998). Allerdings gibt es aktuell keine validen Daten, die belegen, dass eine antibiotische Therapie das Frühgeburtsrisiko senkt (Bitzer, Schneider et al. 2011). In den aktuellen Empfehlungen im Umgang mit Antibiosen ist eine zielgerichtete und antibiogrammgerechte Therapie der Goldstandard (Sunderkötter, Becker et al. 2019). Um Resistenzen zu vermeiden, soll die Indikation zur antibiotischen Therapie restriktiv gestellt werden. In der aktuellen Leitlinie wird eine antibiotische Therapie lediglich noch für eine symptomatische Vaginose empfohlen. Das Ziel sollte darin bestehen, die Dauer und die Anzahl der antibiotischen Therapien noch weiter zu reduzieren.

Bei der Betrachtung des Therapieerfolges durch Antibiosen fiel uns in der klinischen Praxis auf, dass trotz gezielter antibiogrammgerechter antibiotischer Therapie häufig eine Persistenz der vaginalen Keime zu beobachten ist. Dabei stellt sich die Frage,

inwieweit eine systemische antibiotische Therapie eine vaginale Infektion angehen kann. Daneben ist es unklar, welchen Krankheitswert der vaginalen Keimbeseidelung zuzumessen ist. In der Universitätsmedizin Mainz haben wir aufgrund dieser Überlegungen unser Therapieregime in Zusammenarbeit mit dem Institut für Mikrobiologie verändert. Gemäß der Leitlinie, in der eine antibiotische Therapie nur bei symptomatischer Vaginose empfohlen wird, werten wir die akute Verkürzung der Zervix als ein Symptom der Infektion. (Berger, Abele et al. 2019). Somit erfolgt eine antibiotische Therapie erst nach Kenntnis des vaginalen Keimbefalles und bei Erstmanifestation einer Zervixinsuffizienz. Ein Kontrollabstrich zur Prüfung des Therapieeffektes, sprich der Elimination des Keimes, erfolgt nicht mehr.

Gestationsalter bei Entbindung

Betrachtet man die Gestationsalter bei Entbindung zeigt sich, dass die Rate der Frühgeburten im betrachteten Zeitraum gesunken ist. Im Jahre 2011 lag die Rate der Frühgeburten vor der 37. SSW bei 47,1% und 2016 bei 34,5%. Die Rate der frühen Frühgeburt vor der 34. SSW war über die Jahre relativ stabil. Die Mehrzahl der Patientinnen wurde im betrachteten Zeitraum von 2011 bis 2016 erst nach der 37. SSW entbunden.

Daraus lässt sich schließen, dass eine vorzeitige stationäre Aufnahme nicht zu einer Reduktion der Frühgeburtsrate führt. Die Berichte des IQTIG machen deutlich, dass über 90% aller Schwangeren in der 37-41. SSW entbinden. Die Rate der frühen Frühgeburten vor der 28. SSW liegt auch hier über die Jahre relativ stabil bei 0,53-0,58%, ebenso die Rate der Geburten vor der 37.SSW (Gesundheitswesen 2018). 2014 wurden 690.547 Schwangerschaften ausgewertet, dabei wurden 54.388 (7,87%) Kinder vor der 37.SSW geboren. 2016 waren es 66.851 (8,6%) Kinder bei 773.338 Geburten.

Klinische Bedeutung der konservativen Therapieregime

In die explorative Analyse wurden alle Patientinnen mit Zervixinsuffizienz und einer Zervixlänge von unter 25 mm eingeschlossen. Aus den Patientendaten (N=371) wurden die beschriebenen vier Therapiegruppen gebildet, um die einzelnen Therapieoptionen miteinander vergleichen zu können.

Analyse der Patientendaten

Betrachtet man die Patientendaten in den einzelnen Therapiegruppen, zeigt sich ein signifikanter Altersunterschied zwischen der Gruppe ohne Therapie und der Gruppe mit einer Kombinationsbehandlung: Die Patientinnen ohne Therapie sind signifikant jünger. Der Anteil der Erstgebärenden unterscheidet sich nicht in den einzelnen Gruppen. In Bezug auf den Anteil der Patientinnen nach Sterilitätsbehandlung zeigt sich wiederum ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen: Der Anteil der Patientinnen nach einer Kinderwunschbehandlung ist in der Pessar- und in der Kombinationsgruppe am höchsten.

Analyse der Aufnahmebefunde:

Gestationsalter bei Aufnahme und Zervixlänge

In der Analyse des Gestationsalters bei stationärer Aufnahme zeigt sich, dass die Patientinnen, die keine Intervention erhalten haben, später im Verlauf der Schwangerschaft aufgenommen wurden. Im Umkehrschluss wurden Patientinnen, die in einem höheren Gestationsalter in die Klinik kamen, deutlich restriktiver therapiert. Für die Zervixlänge zeigte sich kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen. Die tatsächliche Zervixlänge scheint kein Kriterium für die Auswahl der Therapie zu sein. Die Empfehlungen zum Pessareinsatz sind eher unspezifisch, es wird keine minimale Zervixlänge definiert. Ein Funneling sollte bei der Einlage eines Cerclagepessars möglichst noch nicht sichtbar sein (Mouzakiti, Sierra et al. 2019).

In der Literatur gibt es keine Daten, die einen Therapiebeginn mit Progesteron oder die Einlage eines Pessars nach der 24. SSW rechtfertigen. In der Leitlinie zur Prävention und Therapie der Frühgeburt wird deshalb die Pessareinlage vor der 24+0

SSW und einer Zervixlänge von unter 25 mm als eine „Kann-Option“ empfohlen, wohin gegen die Progesterongabe mit „Sollte“ bewertet wird. Für beide Therapieoptionen liegen für einen Beginn nach der 24. SSW keine Daten vor, die eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer belegen.

Analyse der Therapiedaten

Länge des stationären Aufenthaltes

Bezogen auf die Dauer des Aufenthaltes zeigt sich, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen ohne Therapie und denen nach Pessareinlage besteht. Eine ähnliche Situation zeigt sich auch zwischen den Patientinnen ohne Therapie und denen mit einer Kombinationstherapie. Daraus lässt sich schließen, dass Patientinnen nach Pessareinlage länger im Krankenhaus therapiert worden sind als diejenigen ohne weitere Therapie. Eine Erklärung dafür ist, dass vor allem in den ersten Jahren eine große Unsicherheit sowohl von Seiten der Patientinnen als auch von Seiten des geburtshilflichen Personals über den Umgang mit Pessaren bestand. Dabei spielte vor allem die Angst vor einer Infektion nach der Einlage eine Rolle. In der Literatur ergibt sich allerdings kein Anhalt für ein erhöhtes Infektionsrisiko (Koullali, van Kempen et al. 2017).

Frühgeburtsrate

Ein entscheidender Aspekt zur Beurteilung der Effektivität einer Therapieoption bei Zervixinsuffizienz ist die Reduktion der Frühgeburtsrate. Betrachtet man das mittlere Entbindungsalter über alle vier Gruppen, zeigt sich kein Unterschied. Im Vergleich der einzelnen Therapieoption lässt sich kein statistischer Unterschied aufzeigen. Dazu passen die Daten von Saccone aus seiner Metaanalyse 2017. Hier ließ sich keine Reduktion der Frühgeburtsrate durch die Einlage eines Pessars nachweisen (Saccone, Ciardulli et al. 2017). Es gibt weitere Studien, die die Effektivität der Pessartherapie in Frage stellen. Lediglich eine Untergruppe scheint von der Pessareinlage zu profitieren, das sind die Patientinnen ohne Vorgeschichte und mit einer verkürzten Zervix von unter 25 mm vor der 24+0 SSW (Saccone, Maruotti et al. 2017). Unsere Analyse lässt die Beurteilung aufgrund der geringen Fallzahlen der

stationären Aufnahmen vor der 25. SSW nicht zu. Zur Bestätigung sind weitere Studien von Nöten.

Bei der genaueren Betrachtung der Progesterongruppe zeigt sich eine leichte Reduktion der Frühgeburtsrate, die aber die Signifikanz knapp verfehlt. Ähnliches lässt sich im Vergleich der Kombinationsgruppe gegen keine Therapie darstellen. Für die Wirksamkeit der Progesterongabe gibt es gute Daten. So konnten Romero et al 2016 die signifikante Reduktion der Frühgeburtsrate durch die Gabe von vaginalem Progesteron zeigen (Romero, Conde-Agudelo et al. 2017). Betrachtet man die Kombinationstherapie aus Pessar und Progesteron, so gibt es auch in der Literatur Daten, die eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer und eine Reduktion der Frühgeburtsrate zeigen (Melcer, Kovo et al. 2020). Aufgrund der Datenlage gibt es keinen Anhalt dafür, dass ein Beginn der Progesterontherapie nach 24+0 SSW noch zur einer Schwangerschaftsverlängerung führt.

Deshalb haben wir eine Subgruppenanalyse der Patientinnen vor der 25.SSW durchgeführt. Hierbei zeigt sich ein tendenzieller Unterschied im Gestationsalter bei der Entbindung: In der Gruppe mit Progesteron und in der Kombinationsgruppe wurde ein höheres Gestationsalter erreicht. Zur Konkretisierung dieses Unterschieds wurde ein Post-hoc-Test durchgeführt. Im paarweisen Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Das Gestationsalter bei Entbindung unterschied sich demnach nicht signifikant in den verschiedenen Therapiegruppen. In der aktuellen Literatur wird Progesteron und der Kombination aus Pessar und Progesteron eine Reduktion der Frühgeburtsrate zugeschrieben (Melcer, Kovo et al. 2020), aber auch hier zeigt sich kein Unterschied in späteren Schwangerschaftswochen.

In der Betrachtung der Patientinnen zwischen der 25-30. SSW zeigte sich ebenfalls kein Unterschied in den verschiedenen Therapiegruppen. Das entspricht den Daten der Literatur (Berger, Abele et al. 2019).

Limitationen

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Die Daten wurden aus den zur Verfügung stehenden Patientenakten erhoben. Zur Diagnostik des Zervixinsuffizienz ist die vaginale Sonographie die entscheidende Methodik. Dabei ist

ein systematisches und standardisiertes Vorgehen zu fordern. Die wesentlichen Messparameter sind in Tab. 1 aufgelistet. Bei den Ultraschalluntersuchungen unserer Patientinnen wurden nicht immer alle diese Vorgaben beachtet, so dass die gemessenen Zervixlängen untersucherabhängig variieren können. Diese Inter-Observer-Variabilität sollte durch ein standardisiertes Vorgehen reduziert werden.

Bei der Aktenauswertung ist man auf die vorhandene Befunddokumentation angewiesen. In einigen Fällen waren die Akten zum Teil oder gar nicht verfügbar, was der zum Erhebungszeitraum durchgeführten Digitalisierung der Akten geschuldet war. Aus diesem Grund konnten wir einige Patientinnen nicht in die Auswertung einbeziehen. Da es sich bei retrospektiven Studien um nicht-interventionelle und nicht-kontrollierte Studien handelt, lässt sich nur bedingt ein kausaler Zusammenhang formulieren. So ist nicht immer nachzuvollziehen, warum eine Patientin einer gewissen Therapiegruppe zugeordnet wurde. Es lassen sich aber Thesen generieren, die in prospektiven Studien überprüft werden müssen.

Trotz dieser Einschränkungen lässt sich zusammenfassend sagen, dass sich die klinischen Therapieregime der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mainz aus dem Zeitraum von 2011 bis 2016 und die jeweils gültigen Therapieempfehlungen decken. So kann Progesteron und die Kombination aus Pessar und Progesteron, begonnen vor der 25. SSW, die Schwangerschaftsdauer verlängern. Für einen Therapiebeginn nach der 25. SSW lassen sich auch in unserem Patientinnenkollektiv keine Effekte nachweisen.

Außerdem lässt sich anhand der Entwicklung der Therapie der Zervixinsuffizienz in den Jahren 2011 bis 2016 zeigen, wie flexibel die Geburtshilfe agiert und neue Therapieoptionen aufnimmt, um Vorteile für Mutter und Kind zu generieren.

Zusammenfassend zeigt sich in unserem Patientinnenkollektiv, dass sich die Patientinnen der Gruppe „keine Therapie“, die also weder Progesteron noch eine Pessartherapie erhalten haben, von den anderen Gruppen in mehrerlei Hinsicht unterscheiden: Sie sind signifikant jünger. Signifikant weniger Frauen haben sich im Vorfeld einer Sterilitätstherapie unterziehen müssen. Sie werden später stationär aufgenommen und bleiben kürzer in der Klinik. Dennoch unterscheiden sie sich nicht signifikant im Gestationsalter bei der Entbindung, dem eigentlichen Erfolgskriterium.

Wie ist dieses Ergebnis zu bewerten? Es ist nicht davon auszugehen, dass „keine Therapie“ die bessere Therapie ist, sondern dass sowohl das Lebensalter als auch eine vorausgegangene Kinderwunschbehandlung als auch der Zeitpunkt der stationären Aufnahme als ein Risikofaktor gewertet werden müssen. Eine genaue Beschreibung der Patientinnen hinsichtlich ihres Risikoprofils würde die Entwicklung eines standardisierten Therapiepfades ermöglichen.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde zum einen die Entwicklung der Therapie der Zervixinsuffizienz von 2011 bis 2016 an der Universitätsmedizin Mainz untersucht, zum anderen wurde die konservativen Therapien mit Progesteron und mit einem Pessar geprüft und bewertet.

Die Zervixinsuffizienz ist eine Erkrankung, die mit einer hohen Hospitalisierungsrate und einem erhöhten Risiko für Früh- oder Fehlgeburten einhergeht. Sie wird definiert als eine nicht wehenassoziierte symptomlose Verkürzung der Zervix auf unter 25mm. Die Datenlage zur den Behandlungsmöglichkeiten ist sehr heterogen. Die konservative Therapie stützt sich auf zwei Säulen, zum einen die Progesterongabe und zum anderen die Pessareinlage.

Im Verlauf der Jahre 2011 bis 2016 zeigten sich in der Betrachtung der Patientinnen mit Zervixinsuffizienz Veränderungen in Bezug auf die Patientinnen selbst, die erhobenen Befunde und die angewandte Therapie. Die Anzahl der Patientinnen mit Zervixinsuffizienz war in den sechs Jahren vergleichbar. Allerdings stieg das Alter der Patientinnen im Untersuchungszeitraum an, parallel dazu auch die Anzahl an vorausgegangenen Sterilitätsbehandlungen. Die zunehmenden Kinderwunschtherapien dürften u. a. der Grund sein, weshalb auch die Rate an Mehrlingsschwangerschaften anstieg.

Die Zervixinsuffizienz geht ohne vorzeitige Wehen einher. Bis einschließlich 2013 wurden die Patientinnen trotzdem oft mit einer Dauertokolyse therapiert. Mit dem Rote Hand-Brief vom 01.10.2013 (Rote-Hand-Brief 2013) und mit der einhergehenden deutlichen Warnung vor der Gabe von Beta-Sympathomimetika über mehr als 48 Stunden wurde die Dauertokolyse eingestellt. Damit reduzierte sich die Tokolyse-dauer drastisch. Die Frühgeburtsrate blieb bei den Patientinnen mit Zervixinsuffizienz aber stabil. Deshalb wurde die Indikation für eine medikamentöse Wehenblockung bei Zervixinsuffizienz neu überdacht.

Zu den Hauptgründen der Zervixinsuffizienz zählen vaginale Infektionen, die antibiotisch behandelt werden müssen. Wiederholte vaginale Abstriche führen zu langer Therapiedauer, zu einem häufigen Substanzwechsel und zur Entwicklung von

Resistenzen und Multiresistenzen. Die klinische Umsetzung dieser Erkenntnis reduzierte die Dauer und die Anzahl der Antibiosen in den Jahren von 2011 bis 2016 deutlich. Das Ziel ist eine gezielte antibiogrammgerechte Antibiose, von prophylaktischen Gaben wird Abstand genommen.

Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus konnte durch eine Optimierung der Therapie reduziert werden.

Aus den Literaturdaten der letzten Jahre zeichnet sich immer mehr ab, dass der Beginn einer Progesterongabe vor der 24. SSW mit einer Reduktion der Frühgeburtsrate einhergeht. Bei unseren Patientinnen kommt es über den Beobachtungszeitraum ebenfalls zu einer Reduktion der Frühgeburtsrate, allerdings verfehlen die Daten hier knapp die statistische Signifikanz. Hierbei dürfte es sich um einen Effekt der kleinen Zahl handeln. Bei einem Beginn nach der 24. SSW lassen sich keine günstigen klinischen Effekte nachweisen.

Für die Pessareinlage ist die Datenlage heterogen. Dabei überwiegen die Berichte, die keinen Benefit für eine Reduktion der Frühgeburtsrate und eine Verlängerung der Schwangerschaft zeigen. Eventuell profitieren Patientinnen ohne spezifische Vorgeschichte vor der 24. SSW oder in Kombination mit Progesteron von der Einlage. Diese These muss aber noch durch weitere Daten bestätigt werden. In unserem Patientenkollektiv zeigt sich eine leichte Reduktion der Frühgeburtsrate durch die Kombination von Pessar und Progesteron. Allerdings wird auch hier die statistische Signifikanz verfehlt.

Die vorliegende retrospektive Auswertung bestätigt den in der Literatur beschriebenen günstigen Effekt einer Progesterongabe vor der 24. SSW auf Schwangerschaftsdauer und Frühgeburtsrate auch im klinischen Alltag einer großen universitären Frauenklinik. In Bezug auf eine Pessareinlage sind die erhobenen Daten vorrangig Hypothesen generierend zu bewerten. So sollten prospektive Studien folgen, die für die Pessartherapie den genauen Nutzen bzw. die genaue Subgruppe definieren, für die so eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer und eine Reduktion der Frühgeburtsrate erreicht werden kann.

IV. Literaturverzeichnis

- Abbott, D. S., N. L. Hezelgrave, P. T. Seed, J. E. Norman, A. L. David, P. R. Bennett, J. C. Girling, M. Chandirmani, S. J. Stock, J. Carter, R. Cate, J. Kurtzman, R. M. Tribe and A. H. Shennan (2015). "Quantitative fetal fibronectin to predict preterm birth in asymptomatic women at high risk." Obstet Gynecol **125**(5): 1168-1176.
- Arabin, B. and Z. Alfirevic (2013). "Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future." Ultrasound Obstet Gynecol **42**(4): 390-399.
- Barinov, S. V., I. V. Shamina, O. V. Lazareva, Y. I. Tirskaia, V. V. Ralko, L. L. Shkabarnya, G. B. Dikke, D. M. Kochev and L. L. Klementyeva (2017). "Comparative assessment of arabin pessary, cervical cerclage and medical management for preterm birth prevention in high-risk pregnancies." J Matern Fetal Neonatal Med **30**(15): 1841-1846.
- Ben-Haroush, A., E. Poran, Y. Yogev and M. Glezerman (2010). "Vaginal fetal fibronectin evaluation before and immediately after ultrasonographic vaginal cervical length measurements in symptomatic women at risk of preterm birth: a pilot study." J Matern Fetal Neonatal Med **23**(8): 854-856.
- Berger, R., H. Abele, F. Bahlmann, R. Bedei, K. Doubek, U. Felderhoff-Müser, H. Fluhr, Y. Garnier, S. Grylka and H. Helmer (2019). "Prävention und Therapie der Frühgeburt." Berghella, V. (2009). "Novel developments on cervical length screening and progesterone for preventing preterm birth." BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology **116**(2): 182-187.
- Berghella, V., A. Ciardulli, O. A. Rust, M. To, K. Otsuki, S. Althuisius, K. H. Nicolaidis, A. Roman and G. Saccone (2017). "Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data." Ultrasound Obstet Gynecol **50**(5): 569-577.
- Berghella, V., K. Kuhlman, S. Weiner, L. Texeira and R. J. Wapner (1997). "Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery." Ultrasound Obstet Gynecol **10**(3): 161-166.
- Berghella, V. and A. D. Mackeen (2011). "Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis." Obstet Gynecol **118**(1): 148-155.
- Berghella, V., T. J. Rafael, J. M. Szychowski, O. A. Rust and J. Owen (2011). "Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis." Obstet Gynecol **117**(3): 663-671.
- Bitzer, E. M., A. Schneider, P. Wenzlaff, U. B. Hoyme and E. Siegmund-Schultze (2011). "Self-testing of vaginal pH to prevent preterm delivery: a controlled trial." Dtsch Arztebl Int **108**(6): 81-86.
- Bruijn, M. M., E. I. Kamphuis, I. M. Hoesli, B. Martinez de Tejada, A. R. Loccufer, M. Kühnert, H. Helmer, M. Franz, M. M. Porath, M. A. Oudijk, Y. Jacquemyn, S. M. Schulzke, G. Vetter, G. Hoste, J. Y. Vis, M. Kok, B. W. Mol and G. J. van Baaren (2016). "The predictive value of quantitative fibronectin testing in combination with cervical length measurement in symptomatic women." Am J Obstet Gynecol **215**(6): 793.e791-793.e798.
- Bundesamt, S. (2020). Geburtenstatistik. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/_inhalt.html.

- Cannie, M. M., O. Dobrescu, L. Gucciardo, B. Strizek, S. Ziane, E. Sakkas, F. Schoonjans, L. Divano and J. C. Jani (2013). "Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study." Ultrasound Obstet Gynecol **42**(4): 426-433.
- Chwalisz, K. and R. E. Garfield (1998). "Nitric oxide as the final metabolic mediator of cervical ripening." Hum Reprod **13**(2): 245-248.
- Cruz-Melguizo, S., L. San-Frutos, C. Martínez-Payo, B. Ruiz-Antorán, B. Adiego-Burgos, J. M. Campillos-Maza, C. García-González, J. Martínez-Guisasola, E. Pérez-Carbajo, M. Teulón-González, C. Avendaño-Solá and T. Pérez-Medina (2018). "Cervical Pessary Compared With Vaginal Progesterone for Preventing Early Preterm Birth: A Randomized Controlled Trial." Obstet Gynecol **132**(4): 907-915.
- da Fonseca, E. B., R. Damião and K. Nicholaides (2009). "Prevention of preterm birth based on short cervix: progesterone." Semin Perinatol **33**(5): 334-337.
- Dodd, J. M., L. Jones, V. Flenady, R. Cincotta and C. A. Crowther (2013). "Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth." Cochrane Database Syst Rev(7): Cd004947.
- Egarter, C. and K. Friese (2000). "Immunologische Diagnostik bei vorzeitigen Wehen." Der Gynäkologe **33**(5): 351-355.
- Espin, M. S., M. A. Elovitz, J. D. Iams, C. B. Parker, R. J. Wapner, W. A. Grobman, H. N. Simhan, D. A. Wing, D. M. Haas, R. M. Silver, M. K. Hoffman, A. M. Peaceman, S. N. Caritis, S. Parry, P. Wadhwa, T. Foroud, B. M. Mercer, S. M. Hunter, G. R. Saade and U. M. Reddy (2017). "Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women." Jama **317**(10): 1047-1056.
- Gesundheitswesen, I.-I. f. Q. u. T. i. (2016). Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015 Geburtshilfe Qualitätsindikatoren.
- Gesundheitswesen, I.-I. f. Q. u. T. i. (2018). Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 Geburtshilfe Qualitätsindikatoren.
- Goldenberg, R. L., J. D. Iams, B. M. Mercer, P. J. Meis, A. H. Moawad, R. L. Copper, A. Das, E. Thom, F. Johnson, D. McNellis, M. Miodovnik, J. P. Van Dorsten, S. N. Caritis, G. R. Thurnau and S. F. Bottoms (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**(2): 233-238.
- Goldenberg, R. L., J. D. Iams, M. Miodovnik, J. P. Van Dorsten, G. Thurnau, S. Bottoms, B. M. Mercer, P. J. Meis, A. H. Moawad, A. Das, S. N. Caritis and D. McNellis (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**(4 Pt 1): 1047-1053.
- Goya, M., L. Pratcorona, C. Merced, C. Rodó, L. Valle, A. Romero, M. Juan, A. Rodríguez, B. Muñoz, B. Santacruz, J. C. Bello-Muñoz, E. Llurba, T. Higuera, L. Cabero and E. Carreras (2012). "Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial." Lancet **379**(9828): 1800-1806.
- Grimes-Dennis, J. and V. Berghella (2007). "Cervical length and prediction of preterm delivery." Curr Opin Obstet Gynecol **19**(2): 191-195.

Helmer, H. and H. Schneider (2016). Frühgeburt: Pränatale und intrapartale Aspekte. Die Geburtshilfe, Springer: 257-306.

Henriet, P., L. Blavier and Y. A. Declerck (1999). "Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) in invasion and proliferation." Apmis **107**(1): 111-119.

Hernandez-Andrade, E., E. Maymon, S. Luewan, G. Bhatti, M. Mehrmohammadi, O. Erez, P. Pacora, B. Done, S. S. Hassan and R. Romero (2018). "A soft cervix, categorized by shear-wave elastography, in women with short or with normal cervical length at 18-24 weeks is associated with a higher prevalence of spontaneous preterm delivery." J Perinat Med **46**(5): 489-501.

Hezelgrave, N. L., D. S. Abbott, S. K. Radford, P. T. Seed, J. C. Girling, J. Filmer, R. M. Tribe and A. H. Shennan (2016). "Quantitative Fetal Fibronectin at 18 Weeks of Gestation to Predict Preterm Birth in Asymptomatic High-Risk Women." Obstet Gynecol **127**(2): 255-263.
Hollier, L. M. (2005). "Preventing preterm birth: what works, what doesn't." Obstet Gynecol Surv **60**(2): 124-131.

Hui, S. Y., C. M. Chor, T. K. Lau, T. T. Lao and T. Y. Leung (2013). "Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial." Am J Perinatol **30**(4): 283-288.

Iams, J. D., W. A. Grobman, A. Lozitska, C. Y. Spong, G. Saade, B. M. Mercer, A. T. Tita, D. J. Rouse, Y. Sorokin, R. J. Wapner, K. J. Leveno, S. C. Blackwell, M. S. Esplin, J. E. Tolosa, J. M. Thorp, S. N. Caritis and P. J. Van Dorsten (2013). "Adherence to criteria for transvaginal ultrasound imaging and measurement of cervical length." Am J Obstet Gynecol **209**(4): 365.e361-365.

Jarde, A., O. Lutsiv, J. Beyene and S. D. McDonald (2019). "Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis." Bjog **126**(5): 556-567.

Koullali, B., L. E. M. van Kempen, M. D. van Zijl, C. A. Naaktgeboren, E. Schuit, D. J. Bekedam, M. T. M. Franssen, S. W. A. Nij Bijvank, M. Sueters, M. van Baal, M. A. de Boer, A. B. Hooker, B. B. J. Hermsen, T. Toolenaar, J. J. Zwart, D. P. van der Ham, F. W. van der Made, F. Prefumo, B. Martinez de Tejada, D. N. M. Papatsonis, A. J. M. Huisjes, L. Scheepers, M. E. van Hoorn, T. H. M. Hasaart, N. W. E. Schuitemaker, K. C. Vollebregt, M. A. Müller, I. M. Evers, M. S. Post, K. de Boer, H. Visser, N. A. Mensing van Charante, J. Langenveld, N. Y. C. Steemers, B. W. J. Mol, M. A. Oudijk and E. Pajkrt (2017). "A multi-centre, non-inferiority, randomised controlled trial to compare a cervical pessary with a cervical cerclage in the prevention of preterm delivery in women with short cervical length and a history of preterm birth - PC study." BMC Pregnancy Childbirth **17**(1): 215.

Kuon, R. J., P. Voß and W. Rath (2019). "Progesterone for the Prevention of Preterm Birth - an Update of Evidence-Based Indications." Geburtshilfe Frauenheilkd **79**(8): 844-853.

Kyvernitakis, I., R. Khatib, N. Stricker and B. Arabin (2014). "Is Early Treatment with a Cervical Pessary an Option in Patients with a History of Surgical Conisation and a Short Cervix?" Geburtshilfe Frauenheilkd **74**(11): 1003-1008.

Lengyel, E. and S. P. von Steinburg (2001). "Die Physiologie der Zervixreifung." Der Gynäkologe **34**(8): 708-714.

Macdonald, R., P. Smith and S. Vyas (2001). "Cervical incompetence: the use of transvaginal sonography to provide an objective diagnosis." Ultrasound Obstet Gynecol **18**(3): 211-216.

- Maerdan, M., C. Shi, X. Zhang and L. Fan (2017). "The prevalence of short cervix between 20 and 24 weeks of gestation and vaginal progesterone for prolonging of gestation." J Matern Fetal Neonatal Med **30**(14): 1646-1649.
- Many, A., N. Lazebnik and L. M. Hill (1996). "The underlying cause of polyhydramnios determines prematurity." Prenat Diagn **16**(1): 55-57.
- Maul, H., M. Longo, G. R. Saade and R. E. Garfield (2003). "Nitric oxide and its role during pregnancy: from ovulation to delivery." Curr Pharm Des **9**(5): 359-380.
- McIntosh, J., H. Feltovich, V. Berghella and T. Manuck (2016). "The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention." Am J Obstet Gynecol **215**(3): B2-7.
- McKenna, D. S., K. Chung and J. D. Iams (1999). "Effect of digital cervical examination on the expression of fetal fibronectin." J Reprod Med **44**(9): 796-800.
- McLaren, J. S., N. L. Hezelgrave, H. Ayubi, P. T. Seed and A. H. Shennan (2015). "Prediction of spontaneous preterm birth using quantitative fetal fibronectin after recent sexual intercourse." Am J Obstet Gynecol **212**(1): 89.e81-85.
- Melcer, Y., M. Kovo, R. Maymon, J. Bar, I. Wiener, O. Neeman, M. Pekar-Zlotin and A. Zimerman (2020). "Arabin cervical pessary with vaginal progesterone versus vaginal progesterone for preventing preterm delivery." J Matern Fetal Neonatal Med **33**(20): 3439-3444.
- Mouzakiti, N., F. Sierra, A. Herzeg, A. Al Naimi, C. Reising, F. Bahlmann and I. Kyvernitakis (2019). "The impact of a short cervix and funneling on the outcome in singleton pregnancies treated with an Arabin-pessary or a McDonald cerclage." J Matern Fetal Neonatal Med: 1-7.
- Newman, R. B., R. L. Goldenberg, J. D. Iams, P. J. Meis, B. M. Mercer, A. H. Moawad, E. Thom, M. Miodovnik, S. N. Caritis and M. Dombrowski (2008). "Preterm prediction study: comparison of the cervical score and Bishop score for prediction of spontaneous preterm delivery." Obstet Gynecol **112**(3): 508-515.
- Nicolaides, K. H., A. Syngelaki, L. C. Poon, G. Picciarelli, N. Tul, A. Zamprakou, E. Skyfta, M. Parra-Cordero, R. Palma-Dias and J. Rodriguez Calvo (2016). "A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth." N Engl J Med **374**(11): 1044-1052.
- Norman, J. E., N. Marlow, C. M. Messow, A. Shennan, P. R. Bennett, S. Thornton, S. C. Robson, A. McConnachie, S. Petrou, N. J. Sebire, T. Lavender, S. Whyte and J. Norrie (2016). "Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial." Lancet **387**(10033): 2106-2116.
- O'Brien, J. M., C. D. Adair, D. F. Lewis, D. R. Hall, E. A. Defranco, S. Fusey, P. Soma-Pillay, K. Porter, H. How, R. Schackis, D. Eller, Y. Trivedi, G. Vanburen, M. Khandelwal, K. Trofatter, D. Vidyadhari, J. Vijayaraghavan, J. Weeks, B. Dattel, E. Newton, C. Chazotte, G. Valenzuela, P. Calda, M. Bsharat and G. W. Creasy (2007). "Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Ultrasound Obstet Gynecol **30**(5): 687-696.
- Omar, A. (2019). "The Effect of Activity Restriction on Infant's Birth Weight and Gestational Age at Birth: PRAMS Data Analysis." Can J Nurs Res **51**(1): 14-22.
- Oner, C., F. Schatz, G. Kizilay, W. Murk, L. F. Buchwalder, U. A. Kayisli, A. Arici and C. J. Lockwood (2008). "Progesterin-inflammatory cytokine interactions affect matrix metalloproteinase-1 and -3 expression in term decidual cells: implications for treatment of chorioamnionitis-induced preterm delivery." J Clin Endocrinol Metab **93**(1): 252-259.

- Owen, J., G. Hankins, J. D. Iams, V. Berghella, J. S. Sheffield, A. Perez-Delboy, R. S. Egerman, D. A. Wing, M. Tomlinson, R. Silver, S. M. Ramin, E. R. Guzman, M. Gordon, H. Y. How, E. J. Knudtson, J. M. Szychowski, S. Cliver and J. C. Hauth (2009). "Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length." Am J Obstet Gynecol **201**(4): 375.e371-378.
- Pratcorona, L., M. Goya, C. Merced, C. Rodó, E. Llurba, T. Higuera, L. Cabero and E. Carreras (2018). "Cervical pessary to reduce preterm birth <34 weeks of gestation after an episode of preterm labor and a short cervix: a randomized controlled trial." Am J Obstet Gynecol **219**(1): 99.e91-99.e16.
- Pustotina, O. (2018). "Effectiveness of dydrogesterone, 17-OH progesterone and micronized progesterone in prevention of preterm birth in women with a short cervix." J Matern Fetal Neonatal Med **31**(14): 1830-1838.
- Rath, W. and C. Bartz (2003). "Biochemie der Zervixreifung und Muttermundseröffnung." Der Gynäkologe **37**(4): 314-320.
- Register, D. I. (2012). Jahrbuch 2011 Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie.
- Register, D. I. (2017). "Jahrbuch 2016 " Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie: 275-305.
- Romero, R., A. Conde-Agudelo, E. Da Fonseca, J. M. O'Brien, E. Cetingoz, G. W. Creasy, S. S. Hassan and K. H. Nicolaides (2018). "Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data." Am J Obstet Gynecol **218**(2): 161-180.
- Romero, R., A. Conde-Agudelo, W. El-Refaie, L. Rode, M. L. Brizot, E. Cetingoz, V. Serra, E. Da Fonseca, M. S. Abdelhafez, A. Tabor, A. Perales, S. S. Hassan and K. H. Nicolaides (2017). "Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data." Ultrasound Obstet Gynecol **49**(3): 303-314.
- Romero, R., K. Nicolaides, A. Conde-Agudelo, A. Tabor, J. M. O'Brien, E. Cetingoz, E. Da Fonseca, G. W. Creasy, K. Klein, L. Rode, P. Soma-Pillay, S. Fusey, C. Cam, Z. Alfirovic and S. S. Hassan (2012). "Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data." American journal of obstetrics and gynecology **206**(2): 124.e121-124.119.
- Romero, R., K. H. Nicolaides, A. Conde-Agudelo, J. M. O'Brien, E. Cetingoz, E. Da Fonseca, G. W. Creasy and S. S. Hassan (2016). "Vaginal progesterone decreases preterm birth \leq 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study." Ultrasound Obstet Gynecol **48**(3): 308-317.
- Rote-Hand-Brief. (2013). "Kurzwirksame Beta-Agonisten für geburtshilfliche Indikationen - einschließlich Partusisten® (Fenoterol): Wichtige Einschränkungen zur Anwendung." Rote-Hand-Brief.
- Saccone, G., V. Berghella, R. Venturella, P. D'Alessandro, B. Arduino, A. Raffone, A. Giudicepietro, S. Visentin, A. Vitagliano, P. Martinelli and F. Zullo (2018). "Effects of exercise during pregnancy in women with short cervix: Secondary analysis from the Italian Pessary Trial in singletons." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **229**: 132-136.

- Saccone, G., A. Ciardulli, S. Xodo, L. Dugoff, J. Ludmir, G. Pagani, S. Visentin, S. Gizzo, N. Volpe, G. M. Maruotti, G. Rizzo, P. Martinelli and V. Berghella (2017). "Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis." J Ultrasound Med **36**(8): 1535-1543.
- Saccone, G., G. M. Maruotti, A. Giudicepietro and P. Martinelli (2017). "Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial." Jama **318**(23): 2317-2324.
- Sakamoto, Y., P. Moran, J. N. Bulmer, R. F. Searle and S. C. Robson (2005). "Macrophages and not granulocytes are involved in cervical ripening." J Reprod Immunol **66**(2): 161-173.
- Schneider, H., H. Helmer and P. Husslein (2016). Physiologie und Pathologie des Geburtsbeginns. Die Geburtshilfe, Springer: 631-661.
- Stein, W., T. Hawighorst and G. Emons (2010). "Zervixinsuffizienz." Frauenheilkunde up2date **4**(06): 399-411.
- Sunderkötter, C., K. Becker, C. Eckmann, W. Graninger, P. Kujath and H. Schöfer (2019). "S2k-Leitlinie Haut-und Weichgewebeeinfektionen Auszug aus „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen–Update 2018 “." JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft **17**(3): 345-371.
- Tsikouras, P., G. Anastasopoulos, V. Maroulis, A. Bothou, A. Chalkidou, D. Deuteraiou, X. Anthoulaki, G. Tsatsaris, A. H. Bourazan, G. Iatrakis, S. Zervoudis, G. Galazios, L. K. Inagamova, R. Csorba and A. T. Teichmann (2018). "Comparative Evaluation of Arabin Pessary and Cervical Cerclage for the Prevention of Preterm Labor in Asymptomatic Women with High Risk Factors." Int J Environ Res Public Health **15**(4).
- Wang, S. W., L. L. Ma, S. Huang, L. Liang and J. R. Zhang (2016). "Role of Cervical Cerclage and Vaginal Progesterone in the Treatment of Cervical Incompetence with/without Preterm Birth History." Chin Med J (Engl) **129**(22): 2670-2675.
- Warren, J. E., R. M. Silver, J. Dalton, L. T. Nelson, D. W. Branch and T. F. Porter (2007). "Collagen 1Alpha1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency." Obstet Gynecol **110**(3): 619-624.
- Winkler, M., B. Kemp, I. Classen-Linke, D. C. Fischer, S. Zlatinsi, J. Neulen, H. M. Beier and W. Rath (2002). "Estrogen receptor alpha and progesterone receptor A and B concentration and localization in the lower uterine segment in term parturition." J Soc Gynecol Investig **9**(4): 226-232.
- Winkler, M. and W. Rath (2001). "Zervixreifung und Muttermunderöffnung." Der Gynäkologe **34**(6): 510-520.
- Yoshida, M., N. Sagawa, H. Itoh, S. Yura, D. Korita, K. Kakui, N. Hirota, T. Sato, A. Ito and S. Fujii (2001). "Nitric oxide increases matrix metalloproteinase-1 production in human uterine cervical fibroblast cells." Mol Hum Reprod **7**(10): 979-985.
- Zakar, T. and F. Hertelendy (2007). "Progesterone withdrawal: key to parturition." Am J Obstet Gynecol **196**(4): 289-296.
- Zemet, R., E. Schiff, Z. Manovitch, T. Cahan, R. Yoeli-Ullman, B. Brandt, I. Hendler, L. Dorfman-Margolis, Y. Yinon, E. Sivan and S. Mazaki-Tovi (2018). "Quantitative assessment of physical activity in pregnant women with sonographic short cervix and the risk for preterm delivery: A prospective pilot study." PLoS One **13**(6): e0198949.

