

Aus der Klinik für Neonatologie
(Chefarzt: PD. Dr. med. habil. Dirk M. Olbertz)
im Perinatalzentrum der Universitätsfrauenklinik
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber)
am Klinikum Südstadt der Hanse- und Universitätsstadt Rostock

**Der frühe vorzeitige Blasensprung vor Vollendung
von 30 Schwangerschaftswochen**

Risikofaktoren, Management und Fetal outcome im Rahmen der
Betreuung im Perinatalzentrum der Universitätsfrauenklinik Rostock

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von
Katja Schröder, geb. Schulz
geboren am 15.09.1987 in Rostock

Rostock, Dezember 2021



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung - Keine Bearbeitungen 4.0 International
Lizenz.

Dekan:

Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Gutachter:

Prof. Dr. med. Christoph Bührer, Direktor der Klinik für Neonatologie,
Charité Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. med. Matthias Heckmann, Leiter der Abteilung Neonatologie und
Pädiatrische Intensivmedizin, Universitätsmedizin Greifswald

PD Dr. med. habil. Dirk M. Olbertz, Chefarzt der Klinik für Neonatologie,
Klinikum Südstadt Rostock

Jahr der Einreichung: 2022

Jahr der Verteidigung: 2022

Gewidmet meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
2	MATERIAL UND METHODEN	12
2.1	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	13
2.2	ANALYSIERTE PARAMETER DER MÜTTER AUS DER FALLGRUPPE	14
2.3	ANALYSIERTE PARAMETER DER FRÜHGEBORENEN AUS DER FALLGRUPPE	15
2.4	ANALYSIERTE PARAMETER DER MÜTTER AUS DER KONTROLLGRUPPE	15
2.5	DATENVERARBEITUNG UND STATISTIK.....	16
3	ERGEBNISSE	17
3.1	ANALYSE DER RISIKOFAKTOREN IN DER FALL- UND KONTROLLGRUPPE.....	18
3.2	ANALYSE DES INFECTMANAGEMENTS IN DER FALLGRUPPE.....	29
3.3	FETAL OUTCOME IN DER FALLGRUPPE	38
4	DISKUSSION	48
4.1	RISIKOSTRATIFIZIERUNG DES PPROM IM VERGLEICH ZUR TERMINGEBURT	48
4.2	MANAGEMENT BEI PROM AN DER UFK ROSTOCK	51
4.2.1	<i>Risikomanagement an der UFK Rostock</i>	51
4.2.2	<i>Tokolyse im Wandel der Zeit</i>	55
4.3	ERREGERSPEKTRUM BEI PPROM AN DER UFK ROSTOCK IM VERGLEICH	62
4.3.1	<i>Erregerspektrum der drohenden Frühgeburt vs. PPROM</i>	62
4.3.2	<i>Kindliches vs. mütterliches Erregerspektrum bei PPROM</i>	66
4.3.3	<i>Antibiotika-Therapie bei PPROM</i>	72
4.4	FETAL OUTCOME.....	75
4.4.1	<i>Frühmortalität und Frühgeburtskomplikationen im nationalen und internationalen Vergleich</i>	75
4.4.2	<i>Abstrichmanagement und Erregerspektrum.....</i>	81
5	SCHLUSSFOLGERUNG UND METHODENKRITIK	84
6	ZUSAMMENFASSUNG UND THESEN	85
7	ANHANG	89
7.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	89
7.2	TABELLENVERZEICHNIS	91
7.3	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	93
7.4	SOP KREISSAAL UFK ROSTOCK 2012 (AUSZUG)	94
7.5	SOP KREISSAAL UFK ROSTOCK 2016 (AUSZUG)	103
7.6	QUELLENVERZEICHNIS.....	115
8	DANKSAGUNG	120
9	LEBENSLAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
10	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	121

1 Einleitung

Bei etwa 15 % aller Geburten kommt es vor Beginn der Eröffnungswehen zu einem Blasensprung. Ab 37+0 Schwangerschaftswochen (SSW) spricht man dabei definitionsgemäß von einem *vorzeitigen Blasensprung* (VBS; Premature Rupture of Membranes, PROM). Dieser tritt in etwa 10 % aller Schwangerschaften auf und geht einher mit dem vaginalen Abgang von Fruchtwasser, sowie mitunter vaginalen Blutungen oder einem Druckgefühl auf das Becken. Wehen bestehen jedoch nicht. Bei 90% aller Patientinnen kommt es innerhalb von 24 Stunden nach dem Blasensprung (Rupture of Membranes, ROM) zum spontanen Einsetzen der Geburtswehen [1].

Zur Diagnose des PROM ist die vaginale Spekulum-Untersuchung unumgänglich. Am sichersten ist dabei der Nachweis eines Flüssigkeitsdepots in der Vagina. Weitere Zeichen sind der Austritt von Flüssigkeit aus der Zervix sowie der Nachweis eines alkalischen pH-Wertes in der ausgetretenen Flüssigkeit. Weiterhin können Biomarker, wie z.B. das plazentare Alpha-Mikroglobulin 1 (PAMG-1) in unklaren Fällen zur Differential-Diagnose herangezogen werden [2, 3].

Ein *früher vorzeitiger Blasensprung* (Preterm Premature Rupture of Membranes, PPROM) besteht dagegen, wenn der vorzeitige Fruchtwasserabgang vor 37+0 SSW stattfindet. Dies ist in weniger als 0,4 % aller Schwangerschaften der Fall [4].

Selbst unter adäquater konservativer Therapie entbinden dabei etwa 40% der Frauen innerhalb einer Woche. Bei etwas mehr als 30% der Patientinnen kann die Schwangerschaft über weitere 5 Wochen fortgeführt werden. In weniger als 10% der Fälle kommt es zum spontanen Re-Verschluss der Membranen [1].

Die Gründe für einen frühen vorzeitigen Blasensprung sind multifaktoriell. Es wird angenommen, dass eine Membranschwäche des Amniochorions hierfür ursächlich ist, welche entweder aus einer Dehnung der Membranen durch vorangegangene Kontraktionen oder einer Verminderung der extrazellulären Matrix resultiert [5].

Das Amniochorion ist eine komplexe Struktur, bestehend aus multiplen Schichten von Epithelien und Bindegewebe (Abb. 1.1).

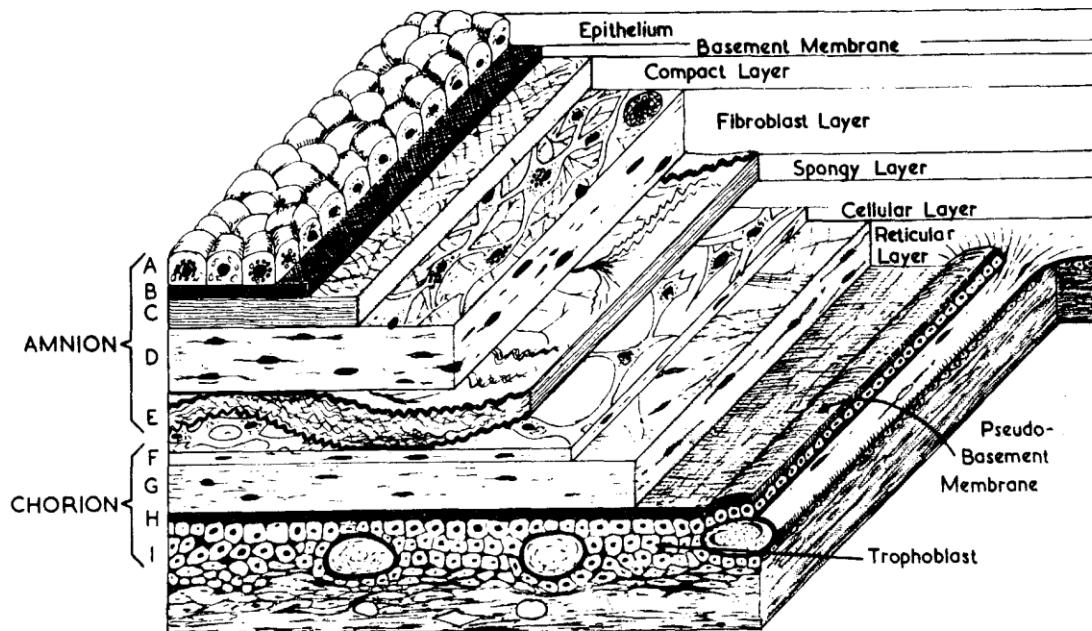


Abbildung 1.1: Die verschiedenen Schichten des Amniochorion (nach Bourne G: The Foetal Membranes. Postgraduate medical journal, 1962) [6]

Die Festigkeit und Integrität des Amniochorions wird beeinflusst durch das Verhältnis intrinsischer Faktoren, welche die Bindegewebsvermehrung sowie den -abbau regulieren. Eine wichtige Rolle spielen dabei Matrix-Metalloproteininasen (MMPs), also Enzyme, welche die extrazelluläre Matrixproduktion anregen, sowie die Inhibitoren dieser Enzyme. Sowohl die MMPs als auch die Inhibitoren sind im Amniochorion sowie im angrenzenden Gewebe zu finden. Zum Ende der Schwangerschaft verschiebt sich das Verhältnis zwischen Inhibitoren und aktivierten Enzymen, die extrazelluläre Matrix produzieren, zugunsten der Inhibitoren und damit zugunsten eines proteolytischen Katabolismus. Damit einhergehend kommt es zur Schwächung der Membranen in Vorbereitung auf die Geburt [5].

Skinner *et al.* konnten nachweisen, dass der Kollagengehalt im Amnion in den letzten 8 Wochen einer normalen Schwangerschaft deutlich abnimmt. Beim PROM zeigten sich ähnliche Veränderungen bereits in früheren Schwangerschaftswochen [7]. Draper *et al.* wiesen in Membranen von Patientinnen mit PPROM 10- bis 40-fach erhöhte Mengen von proteolytischen Enzymen nach als in der Kontrollgruppe [8].

Als häufigste Ursache der Membranruptur gelten Infektionen am unteren Eipol. Zudem gehen Mehrlingsschwangerschaften und Lageanomalien des Kindes, z. B. Beckenend- oder Querlage mit einem erhöhten Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung einher [9].

15 - 20 % aller Frauen mit PPROM entwickeln im weiteren Schwangerschaftsverlauf eine Chorioamnionitis [2]. Ursache eines Triple I - nach alter Nomenklatur Amnioninfektionssyndrom (AIS) - sind hierbei aszendierende Infektionen der Zervix, die sich zu einer Infektion der Placenta, der Eihäute oder der Nabelschnur ausweiten. Hierbei spricht man von maternalem Fieber, wenn die oral gemessene Körpertemperatur über 39,0 °C liegt. Der Verdacht auf ein Triple I besteht, wenn zusätzlich zum maternalen Fieber eine fetale Tachykardie (> 160/ min für > 10 min), eine maternale Leukozytose oder purulenter Fluor aus dem Muttermund nachzuweisen sind. Ein bestätigtes Triple I liegt bei objektivem Infektionsnachweis in der Amnionflüssigkeit (per Amniocentese gewonnen) oder histopathologischem Infektionsnachweis vor [2].

Bei drohender Frühgeburt umfasst das Erregerspektrum an der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik Rostock (UfK Rostock) besonders Gardnerella vaginalis, Candida albicans, Streptokokken der Serogruppe B (GBS), Anaerobier (z.B. Bacteroides spec.) und Enterococcus faecalis. Dabei treten bei 41% der Patientinnen Mischinfektionen auf [10].

Zur rechtzeitigen Erkennung eines Amnioninfektionssyndroms bei Vorliegen eines vorzeitigen Blasensprunges sollten die Entzündungsparameter (Leukozytenzahl, C-reaktives Protein (CRP)) sowie die Körpertemperatur regelmäßig bestimmt werden. Mindestens 3 Mal täglich sollte eine Cardiotokogramm (CTG) -Kontrolle erfolgen und digitale vaginale Untersuchungen der Zervix nach Möglichkeit vermieden werden [1]. Zwischen 24+0 und 34+0 SSW kann die Geburtseinleitung in Abhängigkeit von der individuellen Situation aufgeschoben werden, wenn keine Infektionszeichen vorliegen [11].

Im Untersuchungszeitraum wurden Frauen mit Blasensprung vor 24+0 SSW an der UfK Rostock entsprechend der hier geltenden Standard Operating Procedure (SOP) [Anhang 7.4] konservativ behandelt, ggf. wurde eine Tokolyse mit Magnesium durchgeführt.

Nach Entnahme eines zervikovaginalen Abstrichs sollte die kalkulierte Antibiotika-Therapie mit 3 x 1 g Ampicillin i.v. initiiert und in Abhängigkeit vom Abstrichbefund sowie der klinischen und paraklinischen Entwicklung der Patientin entsprechend angepasst werden. Die im Untersuchungszeitraum gültige SOP schrieb eine Blutbild- und CRP-Kontrolle zweimal täglich vor. Die Entscheidung zur Prolongation der Schwangerschaft sollte in diesem frühen Gestationsalter jedoch immer individuell entsprechend der Klinik abgewogen werden. Bei Hinweisen auf ein Triple I bestand laut der im Untersuchungszeitraum geltenden SOP an der UFK Rostock die Empfehlung zum Schwangerschaftsabbruch.

Von 24+0 bis 31+6 SSW wurde zusätzlich eine i.v.-Tokolyse empfohlen. Hinsichtlich der Antibiotika-Therapie bestand die Empfehlung zur ergänzenden Gabe von Gentamycin 5-10 mg/kg/d über maximal 3 Tage. Ab diesem Zeitpunkt sollte laut geltender SOP auch eine Lungenreifeinduktion durchgeführt und die Schwangerschaft in Abhängigkeit von Klinik und Paraklinik der Patientin über zunächst 7-10 Tage prolongiert werden. Bei CRP-Werten über 70 mg/l oder Zeichen eines Amnioninfektionssyndroms wurde die Empfehlung zur Entbindung gegeben.

Ab 32+0 bis 34+0 SSW wurde die i.v.-Tokolyse nicht mehr generell und nur noch über maximal 48 h empfohlen. Hinsichtlich des Infektmanagements bestanden an der UFK Rostock keine Unterschiede zum Vorgehen in früheren SSW. Weiterhin wurden auch hier regelmäßige Labor-Kontrollen sowie die fetale Lungenreifeinduktion empfohlen. Generell wurde ab 32+0 SSW jedoch die Empfehlung zur Prolongation nur noch im Einzelfall gegeben. Nach Möglichkeit sollte die Entbindung angestrebt werden.

Zwischen 34+1 und 36+6 SSW wurde laut geltender SOP im Untersuchungszeitraum an der UFK Rostock der sofortige Beginn einer kalkulierten Antibiotika-Therapie mit 3 x 1 g Amoxycillin und 2 x 500 mg Metronidazol empfohlen. Außerdem sollte die Entbindung angestrebt und vorgenannte Antibiotika-Therapie sub partu fortgesetzt werden. Eine Tokolyse oder Lungenreifeinduktion wurde zu diesem Zeitpunkt ausdrücklich nicht empfohlen. Während des stationären Aufenthaltes sollten im Verlauf die paraklinischen Infektparameter bestimmt werden [Anhang 7.4].

Hinsichtlich des Einsatzes von Tokolytika hat sich das Vorgehen in den letzten Jahren an der UFK Rostock sowie auch international deutlich verändert. Insbesondere Fenoterol wird an der UFK Rostock nur noch unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und maximal über einen Zeitraum von 48 Stunden eingesetzt [2], [Anhang 7.5].

Die Antibiotika-Gabe im Rahmen eines PPROM erfolgt auch nach aktuell gültiger SOP sowohl prophylaktisch, als auch angepasst an das vorliegende Antibiogramm. Amerikanische Leitlinien empfehlen dabei, eine Antibiotika-Therapie über mehr als 7 Tage zu vermeiden [12].

Bis 33+6 SSW sollte obligat eine fetale Lungenreifeinduktion erfolgen, da diese die neonatale Morbidität und Mortalität reduziert [1]. Vor 24+0 SSW ist die Durchführung einer Lungenreifeinduktion umstritten. Bei geplanter Maximaltherapie sollte jedoch auch zwischen 22+0 und 24+0 SSW eine Lungenreifeinduktion durchgeführt werden, um das Mortalitätsrisiko zu verringern, vor 22+0 SSW wird dies nicht empfohlen [2].

Insgesamt sind die Ursachen für einen vorzeitigen Blasensprung nicht restlos geklärt. In Abhängigkeit von Gestationsalter und Entzündungskonstellation sind sowohl eine Verlängerung der Schwangerschaft als auch eine unverzügliche Entbindung im Einzelfall indiziert. Bei Patientinnen mit einem PPROM vor 30+0 SSW ist aufgrund der extremen Unreife der frühgeborenen Kinder ein besonderes Augenmerk auf das Fetal outcome zu legen.

Ziel der durchgeführten Untersuchung war es nun also folgende Aspekte zu klären:

Primäre Fragestellungen

- 1.) Welche Risikofaktoren tragen zur Entstehung eines frühen vorzeitigen Blasensprunges vor Vollendung von 30 SSW bei?
- 2.) Gibt es bezüglich der Risikofaktoren statistisch signifikante Unterschiede zwischen Frauen, die am Termin entbinden (Kontrollgruppe) und Frauen mit frühem vorzeitigem Blasensprung (Fallgruppe)?

Sekundäre Fragestellungen

- 1.) Wie ist das Therapiemanagement bei frühem vorzeitigem Blasensprung im Untersuchungskollektiv?
- 2.) Wie ist das Fetal outcome im Untersuchungskollektiv?

2 Material und Methoden

Zur Auswertung gelangten in der Fallgruppe 74 Frauen, die im Zeitraum vom 01.01.2008 - 24.09.2013 mit einem frühen vorzeitigen Blasensprung vor 30+0 SSW stationär an der UFK Rostock behandelt wurden. Zum Vergleich hinsichtlich der Risikofaktoren wurden 211 Frauen aus demselben Zeitraum separat als Kontrollgruppe ausgewertet, welche ohne vorzeitigen Blasensprung am Termin in der UFK Rostock entbunden hatten. Mehrlingsschwangerschaften wurden nicht ausgeschlossen. In der Fallgruppe wurden 13 Frauen und in der Kontrollgruppe 10 Frauen mit Geminischwangerschaft untersucht.

Hinsichtlich des Fetal outcome wurden die Daten der 87 Frühgeborenen der Mütter aus der Fallgruppe ausgewertet. Auf einen Vergleich zu den am Termin entbundenen Neugeborenen der Mütter aus der Kontrollgruppe wurde aufgrund unzureichender Vergleichbarkeit der stark abweichenden Gestationsalter in beiden Gruppen verzichtet.

Aus persönlichen und beruflichen Gründen wurde die Datenerfassung nach 2013 nicht fortgeführt. Aufgrund der seit vielen Jahren stabilen Frühgeburtsrate von international etwa 10 % ergibt sich jedoch weiterhin ein Bezug meiner erhobenen Daten zur aktuellen Situation, da von einem stabilen Patientenkollektiv auszugehen ist. Für die Diskussion wurde trotz der vorliegenden Daten aus den Jahren 2008 bis 2013 Literatur bis zum Erscheinungsjahr 2020 berücksichtigt, um auch aktuelle Entwicklungen und Erkenntnisse in die Arbeit einzubringen.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patientinnen und Frühgeborenen der Fallgruppe wurden nach folgenden Kriterien aus den Datenerfassungssystemen der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock gefiltert:

- Geburt vor Vollendung von 30 SSW
- Vorzeitiger Blasensprung vor 37 vollendeten SSW, Wehenhemmung durch Therapie und nicht näher bezeichnet (ICD-10-Diagnoseschlüssel O42.0, O42.1, O42.2, O42.9)

Die Patientinnen der Kontrollgruppe wurden nach folgenden Kriterien aus selbigem Datenerfassungssystem gefiltert:

- Geburt ab 37 vollendeten SSW
- Ausschluss eines vorzeitigen Blasensprunges vor 37 vollendeten SSW (ICD-10-Diagnoseschlüssel O42)

Aus diesem Kollektiv erfolgte die Auswahl jeder 60. Frau um eine ausreichend große Kontrollgruppe zu erhalten. Bei einigen Schwangeren war der vorzeitige Blasensprung nicht kodiert worden. In diesen Fällen wurde ggf. die jeweils 59. oder 61. Frau für die Kontrollgruppe ausgewählt.

2.2 Analysierte Parameter der Mütter aus der Fallgruppe

- Geburtshilfliche Anamnese (Alter der Mutter, Body-Mass-Index (BMI) vor Schwangerschaft, SSW bei Blasensprung, vorangegangene Schwangerschaften, Zustand nach Frühgeburten, Abort, Abruptio)
- Gynäkologische Vor-Operationen (Sectio caesarea, Konisation, Kürettage, gynäkologische Laparoskopie, invasive Pränataldiagnostik)
- Mütterliche Vorerkrankungen (Herz-/ Kreislauferkrankungen, Gestationsdiabetes, Hypothyreose, Nikotinkonsum)
- Lokale Vorinfektionen (anamnestisch erfasst); primärer zervikovaginaler Abstrich bei Aufnahme; intracavitärer Abstrich
- Temperatur bei Aufnahme/ Entbindung
- CRP bei Aufnahme/ Entbindung
- Antibiotika-Therapie (Medikamente, Dauer)
- Tokolyse (Medikamente, Dauer)
- Entbindung (Indikation, Modus (s. Tab. 2.1))

Weitere erfasste Parameter der Mütter aus der Fallgruppe

- Dauermedikation
- Detaillierte aktuelle Schwangerschaftsanamnese (u.a. Fruchtwassermenge, Plazentopathologien, Blutungen, vorzeitige Wehen, Zervixinsuffizienz, bekannte Uterusfehlbildungen)
- Harnstauungsniere/ Harnwegsinfekt

Auf eine Auswertung dieser Parameter wurde aufgrund teilweise unvollständiger oder fehlender Angaben sowie einer starken Untersucher-Abhängigkeit der sonografischen Darstellung und des damit einhergehenden uneinheitlichen Charakters der Daten verzichtet.

2.3 Analysierte Parameter der Frühgeborenen aus der Fallgruppe

- Gestationsalter
- Geburtsgewicht
- Frühmortalität (1-3 Tage postnatal)
- Atemnotsyndrom, bronchopulmonale Dysplasie, Apnoe-Bradykardie-Syndrom
- Amnioninfektionssyndrom (Infektzeichen in der Plazentahistologie)
- Peri- und postnatale Infektionen (Pneumonie, Early onset Sepsis (EOS), Late onset Sepsis (LOS), nekrotisierende Enterokolitis, Meningitis, Hirnblutungen)
- Primäres Keimspektrum (Konjunktivalabstrich, Abstrich des äußeren Gehörgangs, Rachenabstrich, Trachealsekret, Rektalabstrich und Blutkultur innerhalb der ersten 14 Lebenstage)
- Antibiotika-Therapie (Medikamente, Dauer)
- Paraklinische Infektparameter (CRP, IL-6)

2.4 Analysierte Parameter der Mütter aus der Kontrollgruppe

- Geburtshilfliche Anamnese (Alter der Mutter, BMI vor Schwangerschaft, vorangegangene Schwangerschaften, Zustand nach Frühgeburten, Geburt, Abort, Abruptio)
- Gynäkologische Vor-Operationen (Sectio caesarea, Konisation, Kürettage, gynäkologische Laparoskopie, invasive Pränataldiagnostik)
- Mütterliche Vorerkrankungen (Herzkreislauferkrankungen, Gestationsdiabetes, Hypothyreose, Nikotinkonsum)
- Lokale Vorinfektionen
- Entbindung (Indikation, Modus)

Weitere erfasste Parameter der Mütter aus der Kontrollgruppe

- Systemische Vorinfektionen
- Dauermedikation

Auch in der Kontrollgruppe wurden diese Parameter aufgrund fehlender oder sehr unvollständiger Angaben nicht ausgewertet.

2.5 Datenverarbeitung und Statistik

Die Datenerhebung erfolgte aus den archivierten Patientenakten der UFK Rostock sowie aus der klinikeigenen Oracle-Datenbank (Version 11.2, Anwendung: nexus/ dis Geburtshilfe). Aufgrund einer in Einzelfällen mangelnden Dokumentation bzw. dem Fehlen von einzelnen Dokumenten oder Akten konnten nicht bei jeder Patientin alle Parameter erfasst werden.

Die erhobenen Daten wurden in eine Datenbank (Microsoft Excel) überführt und für die einzelnen Geburten in chronologischer Reihenfolge geordnet. Dabei wurden die Daten für die Fall- bzw. Kontrollgruppe separat erfasst. Anschließend erfolgte die Überführung in IBM SPSS Statistics (Version 27) als auswertbares Format. Hierdurch konnten die Daten gezielt analysiert werden.

Die Datenauswertung für den Vergleich der beiden Patientenkollektive wurde mit IBM SPSS Statistics (Version 27) durchgeführt. Die Berechnung der Signifikanz mit einem Signifikanzniveau von 95 % erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Test nach *Fischer*, da kategoriale, unabhängige Zielgrößen erfasst wurden. Zusätzlich wurde das Quotenverhältnis (*Odds-Ratio*; OR) berechnet. Zur weiteren Differenzierung des Parametereinflusses auf das Auftreten eines PPROM erfolgte die Berechnung der multiplen binär-logistischen Regression für statistisch signifikant unterschiedliche Parameter der Fall- und Kontrollgruppe.

3 Ergebnisse

Die Gesamtgeburtenzahl an der UFK Rostock im Untersuchungszeitraum von 2008 bis 2013 betrug 16951 Geburten. 3967 Patientinnen hatten in diesem Zeitraum einen vorzeitigen Blasensprung. Bei 626 Frauen erfolgte der Blasensprung vor Vollendung von 37 SSW. Bei lediglich 74 dieser Patientinnen kam es vor 30+0 SSW zum Blasensprung. Aus dem Kollektiv der Spontangeburten am Termin ohne vorzeitigen Blasensprung wurden 211 Frauen als Kontrollgruppe ausgewählt.

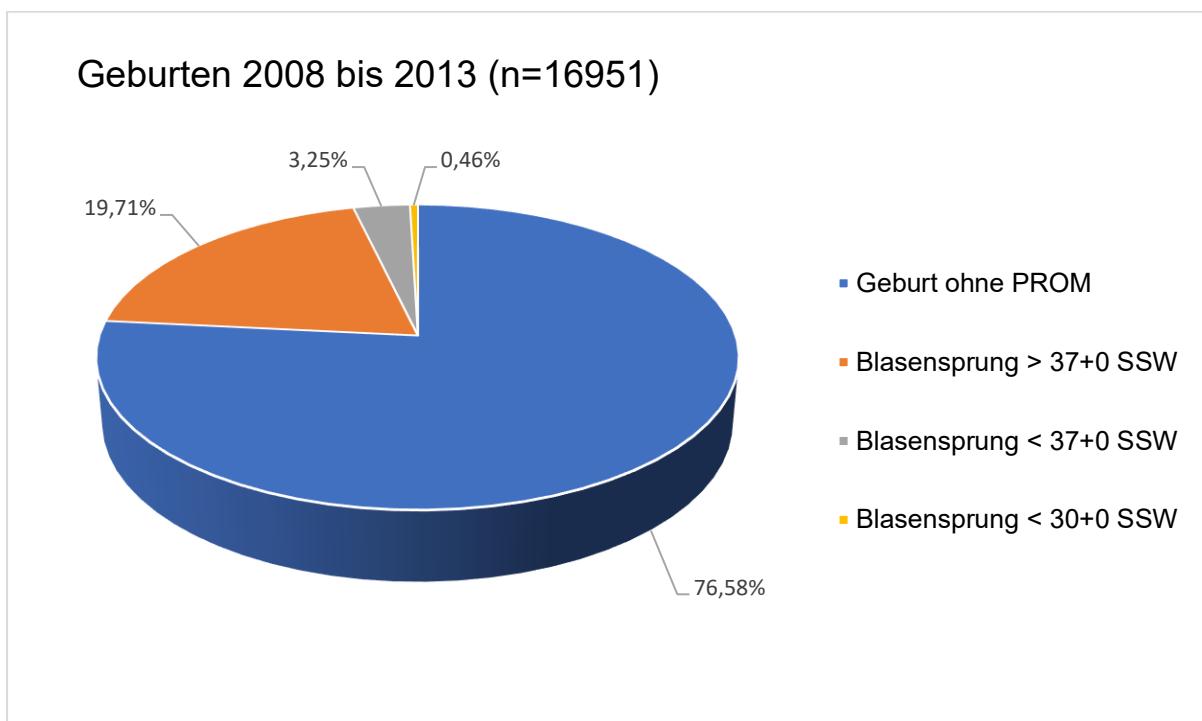


Abbildung 3.1: Geburten von 2008 bis 2013 ohne PROM, mit PROM nach 37+0 SSW sowie PPROM vor 37+0 und vor 30+0 SSW

Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden Patientinnenkollektive hinsichtlich Risikofaktoren und Therapiemanagement sowie das Fetal outcome der frühgeborenen Kinder verglichen.

3.1 Analyse der Risikofaktoren in der Fall- und Kontrollgruppe

Hinsichtlich der *Altersverteilung* waren die Patientinnen-Kollektive nicht signifikant verschieden. Erwartungsgemäß waren die meisten Schwangeren im Alter zwischen 18 und 35 Jahren (Tab. 3.1).

<u>Altersgruppen</u>							
	<u>FG</u>	<u>n</u> = 74	<u>KG</u>	<u>n</u> = 211	<u>OR</u>	<u>95 % CI</u>	<u>p-Wert</u>
< 18 Jahre	0,0 %	0	0,5 %	1	-	-	1,000 (ns)
18 – 35 Jahre	82,4 %	61	88,6 %	187	0,60	0,28-1,25	0,226 (ns)
> 35 Jahre	17,6 %	13	10,9 %	23	1,74	0,83-3,64	0,156 (ns)

Tabelle 3.1: Altersverteilung in der Fall (FG)- und Kontrollgruppe (KG)

Auch in Bezug auf den *Ausgangs-BMI* ließen sich keine signifikanten Unterschiede ermitteln. Die Einteilung der Patientinnen erfolgte in Gewichtsgruppen, wobei ein BMI unter 18 kg/m² als Untergewicht gewertet wurde, ein BMI zwischen 18 und 25 kg/m² als Normalgewicht und über 25 kg/m² als Übergewicht. Weiterhin wurde unterschieden zwischen leichtem Übergewicht, das heißt über 25 kg/m², und einem manifesten Übergewicht von mehr als 30 kg/m². Die Mehrzahl der Patientinnen hatte in beiden Gruppen einen BMI zwischen 18 und 25 kg/m². Bei etwa einem Drittel der Frauen konnte ein leichtes bis manifestes Übergewicht nachgewiesen werden (Tab. 3.2).

<u>Gewichtsgruppen</u>							
	<u>FG*</u>	n = 73	<u>KG</u>	n = 211	<u>OR</u>	<u>95 % CI</u>	<u>p-Wert</u>
BMI < 18	1,4 %	1	3,3 %	7	0,41	0,05-3,35	0,684 (ns)
BMI 18 – 25	64,4 %	47	59,7 %	126	1,22	0,70-2,12	0,578 (ns)
BMI 25 – 30	19,2 %	14	20,9 %	44	0,90	0,46-1,76	0,867 (ns)
BMI > 30	15,1 %	11	16,1 %	34	0,92	0,44-1,93	1,000 (ns)

Tabelle 3.2: Ausgangs-BMI in der Fall- und Kontrollgruppe

* Aufgrund der Rundung der relativen Häufigkeiten auf eine Nachkommastelle ergeben sich hier in der Summe 100,1 %.

Bei der Analyse der gynäkologischen Risikofaktoren zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die *Gravidität* (Tab. 3.3), wobei unter den Patientinnen in der Fallgruppe deutlich weniger Primiparae und deutlich mehr Multiparae zu finden waren. Auch hinsichtlich des Vorhandenseins einer *Gemini-Schwangerschaft* konnten Unterschiede nachgewiesen werden (Tab. 3.3).

Zur besseren Übersicht sind im Folgenden die signifikanten Ergebnisse in den Tabellen grau hinterlegt.

<u>Gravidität</u>							
	<u>FG</u>	n = 74	<u>KG</u>	n = 211	<u>OR</u>	<u>95 % CI</u>	<u>p-Wert</u>
Erstgravidae	25,7 %	19	43,1 %	91	0,46	0,25-0,82	0,008
Zweitgravidae	21,6 %	16	25,6 %	54	0,80	0,43-1,51	0,534 (ns)
Multigravidae (>2)	52,7 %	39	31,3 %	66	2,45	1,43-4,21	0,001
<u>Geminischwangerschaft</u>							
Ja	17,6 %	13	4,7 %	10	4,28	1,79-10,25	0,002
Nein	82,4 %	61	95,3 %	201			
<u>Frühgeburtsanamnese *</u>	n = 55		n = 120				
Ja	18,2 %	10	8,3 %	10	2,44	0,952-6,274	0,073 (ns)
Nein	81,8 %	45	91,7 %	110			

Tabelle 3.3: Schwangerschaftsanamnese in der Fall- und Kontrollgruppe

* Erstgravidae hier in der Berechnung ausgeschlossen

Weiterhin konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit eines *Abort*, *insbesondere des Spätaborts* nachgewiesen werden. Hierbei traten in der Fallgruppe anamnestisch deutlich mehr Fehlgeburten nach der 16. SSW auf. Hinsichtlich der Aborte vor der 16. SSW zeigte sich lediglich ein signifikanter Unterschied bei 2 vorangegangenen Fehlgeburten (Tab. 3.4 und 3.5).

<u>Abortanamnese *</u>							
	<u>FG</u>	<u>Abs.**</u>	<u>KG</u>	<u>Abs.</u>	<u>OR</u>	<u>95% CI</u>	<u>p-Wert</u>
Kein Abort	47,3 %	26	64,2 %	77	2,00	1,05-3,82	0,047
Frühabort	47,3 %	26	35,0 %	42	1,67	0,87-3,19	0,135 (ns)
Spätabort	16,4 %	9	0,8 %	1	23,28	2,87-188,96	< 0,001

Tabelle 3.4: Abort in der Anamnese in der Fall- und Kontrollgruppe

* Erstgravidae ausgeschlossen

** aufgrund von Mehrfachnennung übersteigt die Summe der absoluten Häufigkeit (Abs.) hier die Gesamtfallzahl

<u>Frühaborthäufigkeiten *</u>							
	<u>FG</u>	<u>Abs.</u>	<u>KG</u>	<u>Abs.</u>	<u>OR</u>	<u>95 % CI</u>	<u>p-Wert</u>
1 Abort	27,7 %	15	26,7 %	32	1,03	0,50-2,12	1,000 (ns)
2 Aborte	16,4 %	9	5,0 %	6	3,72	1,25-11,04	0,019
>/ = 3 Aborte	3,6 %	2	3,3 %	4	1,10	0,19-6,16	1,000 (ns)

Tabelle 3.5: Häufigkeitsverteilung des Frühaborts in der Fall- und Kontrollgruppe

* Erstgravidae ausgeschlossen

Ein signifikanter Unterschied konnte außerdem in Bezug auf die *gynäkologischen operativen Eingriffe* in der Anamnese nachgewiesen werden. So hatten 74,3 % der Patientinnen in der Fallgruppe im Vorfeld einen operativen Eingriff vornehmen lassen, wohingegen die Patientinnen in der Kontrollgruppe nur in 48,3 % der Fälle bereits voroperiert waren (OR 3,09; 95 % CI 1,72-5,57). Weiterhin wurden in der Fallgruppe anamnestisch mehr Konisationen, Schwangerschaftsabbrüche und Kürettagen durchgeführt als in der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Unterschied bestand hier insbesondere hinsichtlich 2 oder mehr Kürettagen. Nicht signifikant unterschiedlich waren jedoch die Häufigkeiten der vorangegangenen Kaiserschnitte und Laparoskopien sowie die Amniocentesehäufigkeit (Tab. 3.6 und 3.7).

<u>Operative Eingriffe</u>							
	<u>FG</u> *	<u>Abs.</u> *	<u>KG</u> *	<u>Abs.</u> *	<u>OR</u>	<u>95 % CI</u>	<u>p-Wert</u>
Keine Vor-OP	25,7 %	19	51,7 %	109	3,09	1,72-5,57	< 0,001
Abruptio **	38,2 %	21	20 %	24	2,47	1,22-5,00	0,015
Konisation	10,8 %	8	3,8 %	8	3,08	1,11-8,52	0,037
Kürettage	54,1 %	40	26,1 %	55	3,34	1,92-5,79	< 0,001
Sectio caesarea **	16,4 %	9	25,8 %	31	0,56	0,25-1,28	0,181 (ns)
Amniocentese	12,2 %	9	8,5 %	18	1,49	0,64-3,47	0,362 (ns)
Laparoskopie	8,1 %	6	6,2 %	13	1,34	0,49-3,67	0,591 (ns)

Tabelle 3.6: Operative Eingriffe in der Fall- und Kontrollgruppe

* aufgrund von Mehrfachnennung übersteigt die Summe der absoluten und relativen Häufigkeit hier die Fallzahl

** Erstgravidae hier ausgeschlossen

<u>Häufigkeitsverteilung Kürettage</u>							
	<u>FG</u>	<u>Abs.</u>	<u>KG</u>	<u>Abs.</u>	<u>OR</u>	<u>95% CI</u>	<u>p-Wert</u>
1 Kürettage	24,3 %	18	20,4 %	43	1,26	0,67-2,35	0,511 (ns)
2 Kürettagen	20,3 %	15	2,8 %	6	8,69	3,23-23,38	< 0,0001
>/ = 3 Kürettagen	9,5 %	7	2,8 %	6	3,57	1,16-10,99	0,045

Tabelle 3.7: Häufigkeitsverteilung der Kürettagen in der Fall- und Kontrollgruppe

Da im Rahmen von Schwangerschaftsabbrüchen mitunter natürlich auch Kürettagen durchgeführt worden sind, sind hier Mehrfachnennungen möglich. Anamnestisch konnte dies jedoch zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht restlos differenziert werden, sodass die Eingriffe hier getrennt betrachtet wurden.

Ein weiterer signifikanter Unterschied konnte hinsichtlich des Vorliegens eines *Gestationsdiabetes mellitus* nachgewiesen werden. Hierbei ergab sich, dass diese Erkrankung in der Fallgruppe weniger häufig vertreten war. Es ist jedoch zu bedenken, dass 25,7 % der Patientinnen in der Fallgruppe bereits vor Vollendung der 24. SSW einen Blasensprung hatten und somit vor der stationären Aufnahme kein oraler Glucose-Toleranz-Test durchgeführt wurde, da dieser Test zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Regel nur bei vorbestehenden Risikofaktoren zwischen 24+0 und 27+6 SSW durchgeführt wurde. Das Vorliegen eines *primären Diabetes mellitus* konnte in der Analyse vernachlässigt werden, da in Fall- und Kontrollgruppe davon nur jeweils eine Patientin betroffen war.

Weiterhin wurden die beiden Gruppen in Bezug auf die *arterielle Hypertonie* sowie die *Hypothyreose* als *systemische Vorerkrankungen* verglichen. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied (Tab. 3.8).

<u>Systemische Vorerkrankungen</u>							
	<u>FG</u>	<u>Abs.</u>	<u>KG</u>	<u>Abs.</u>	<u>OR</u>	<u>95 % CI</u>	<u>p-Wert</u>
Gestationsdiabetes	1,4 %	1	8,5 %	18	0,15	0,02-1,12	0,031
Art. Hypertonie	6,8 %	5	4,7 %	10	1,46	0,48-4,41	0,547 (ns)
Hypothyreose	14,9 %	11	10,4 %	22	1,50	0,69-3,27	0,299 (ns)

Tabelle 3.8: Systemische Vorerkrankungen in der Fall- und Kontrollgruppe

Im Hinblick auf den *Nikotinkonsum in der Schwangerschaft* konnte kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen nachgewiesen werden. Jedoch zeigt sich anhand der unten aufgeführten Ergebnisse, dass in der Fallgruppe tendenziell mehr Patientinnen einen Nikotinkonsum angaben (Tab. 3.9).

<u>Nikotinkonsum</u>							
	<u>FG</u> (2 fehlend)	<u>n</u> = 72	<u>KG</u>	<u>n</u> = 211	<u>OR</u>	<u>95 % CI</u>	<u>p-Wert</u>
Ja	26,4 %	19	16,1 %	34	1,87	0,98-3,54	0,079 (ns)
Nein	73,6 %	53	83,9 %	177			

Tabelle 3.9: Nikotinkonsum in der Fall- und Kontrollgruppe

Erwartungsgemäß ergab sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der *Entbindungsmodi* in beiden Gruppen. Bei den Patientinnen der Fallgruppe wurde deutlich häufiger eine primäre oder sekundäre Sectio caesarea durchgeführt, während die Patientinnen in der Kontrollgruppe ihre Kinder überwiegend spontan gebaren. Kein signifikanter Unterschied bestand jedoch bei den vaginal operativen Entbindungen (Tab. 3.10).

<u>Entbindungsmodus</u>							
	<u>FG</u>	<u>n</u> = 74	<u>KG</u>	<u>n</u> = 211	<u>OR</u>	<u>95 % CI</u>	<u>p-Wert</u>
Spontan	16,2 %	12	63,5 %	134	0,11	0,06-0,22	< 0,001
Sectio	83,8 %	62	32,7 %	69	10,63	5,38-21,03	< 0,001
Vag. OP	0 %	0	3,8 %	8	-	-	0,117 (ns)

Tabelle 3.10: Entbindungsmodi in der Fall- und Kontrollgruppe

Als weiterer Parameter wurden die *lokalen Vorinfektionen* (anamnestische Angaben zu ambulanten Abstrichen etc.) in der Fall- und Kontrollgruppe verglichen. Hierbei bestand wider Erwarten kein signifikanter Unterschied. Es zeigte sich jedoch, dass die Keimbesiedlung der Kontrollgruppe im Vergleich zur Fallgruppe etwas höher war. Insgesamt war die Häufigkeit einer lokalen Vorinfektion in beiden Gruppen allerdings gering, was auf die relativ geringe Fallzahl zurückzuführen ist (Tab. 3.11).

<u>Lokale Vorinfektionen</u>							
	<u>FG</u>	<u>n</u> = 74	<u>KG</u>	<u>n</u> = 211	<u>OR</u>	<u>95 % CI</u>	<u>p-Wert</u>
Anamnestisch Keimnachweis	9,5 %	7	15,2 %	32	0,58	0,25-1,39	0,245 (ns)
Anamn. kein Abstrich/ kein Keimnachweis	90,5 %	67	84,8 %	179			

Tabelle 3.11: Lokale Vorinfektion in Fall- und Kontrollgruppe

Zu den am häufigsten nachgewiesenen Keimen gehörten GBS sowie Chlamydia trachomatis. Weiterhin nachgewiesen wurden Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae, Ureaplasma urealyticum sowie vaginale Pilzinfektionen (Abb. 3.2) .

Ein statistisch valider Vergleich der einzelnen Erregerhäufigkeiten in Fall- und Kontrollgruppe war jedoch nicht möglich, da aufgrund der geringen Fallzahl, insbesondere in der Fallgruppe, der Chi-Quadrat-Test bzw. das Quotenverhältnis nur eingeschränkt oder überhaupt nicht anwendbar waren.

In der Fallgruppe wurde außerdem das Keimspektrum bei Aufnahme erfasst. Die Auswertung erfolgte gesondert. Ein Vergleich mit dem Keimspektrum der Kontrollgruppe war allerdings nicht möglich, da bei Patientinnen, die am Termin entbunden wurden, keine routinemäßigen Abstrichentnahmen erfolgten.

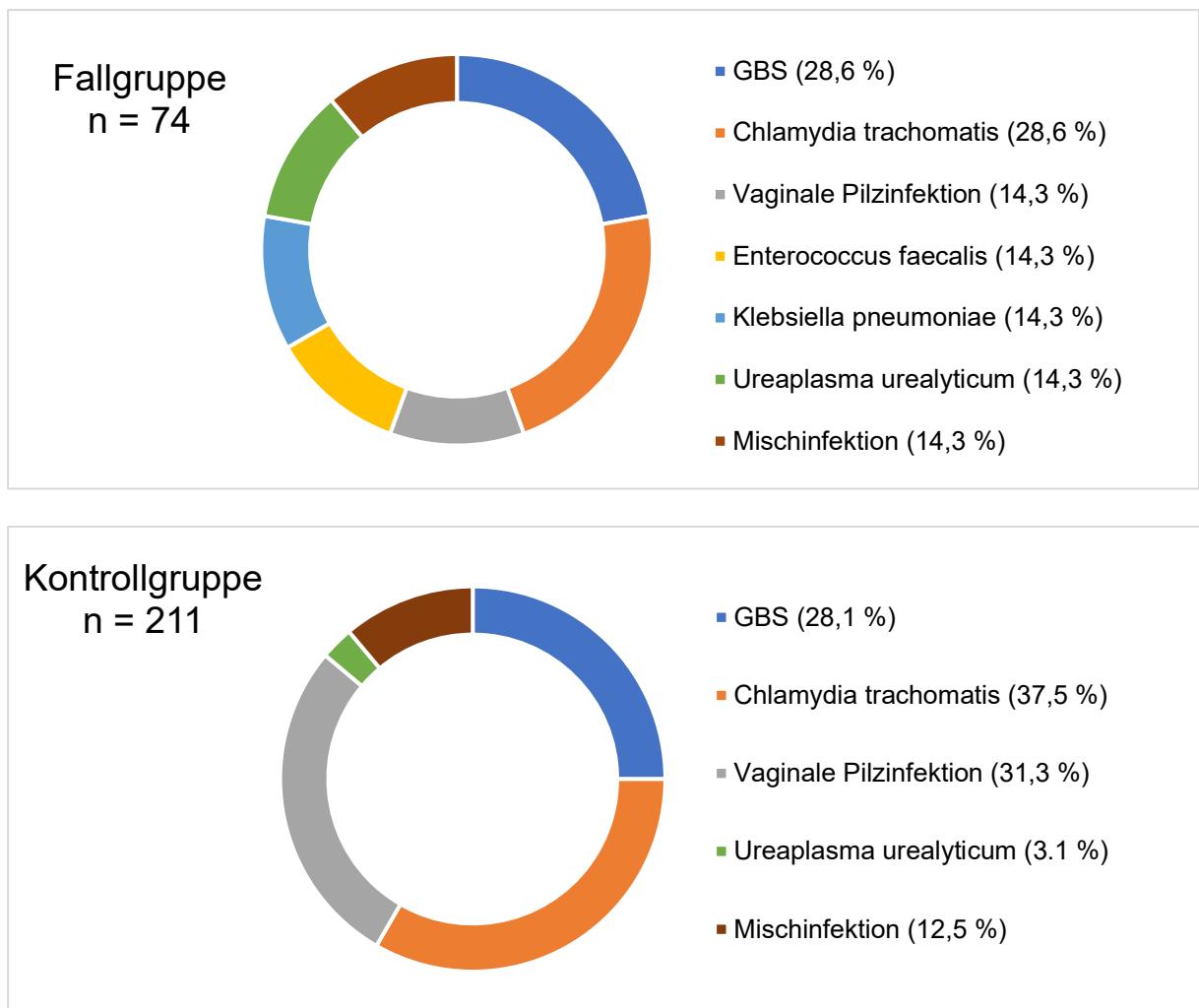


Abbildung 3.2: Erregerspektrum der lokalen Vorinfektion in der Fall- und Kontrollgruppe

Zusätzlich erfolgte die Berechnung der multiplen binär-logistischen Regression für statistisch signifikant unterschiedliche Parameter in der Fall- und Kontrollgruppe, um den potentiellen Einfluss auf das Auftreten eines PPROM weiter zu differenzieren. Eine Übersicht geben Tabelle 3.12 (1) und (2). Im Modell in Tabelle 3.12 (1) wurden Erstgravidae ausgeschlossen, um die Frühgeburts- und Abortanamnese korrekt vergleichen zu können. In Tabelle 3.12 (2) wurden hingegen unter Einschluss der Erstgravidae die übrigen Parameter miteinander im gesamten Kollektiv verglichen.

Parameter	Odds-Ratio	95% CI für OR	p-Wert
(Konstanter Term)	0,024	0,002 – 2,262	0,002
Zweitgravidiae	1,107	0,478 – 2,566	0,812
Multigravidiae (>/= 3)	1		*
Gemini	4,493	1,090 – 18,525	0,038
Frühgeburt	2,674	0,923 – 7,746	0,070
Abort	1,608	0,601 – 4,302	0,344
Abruptio	1,747	0,653 – 4,673	0,266
Konisation	2,275	0,546 – 9,483	0,259
Kürettage	2,266	0,689 – 7,458	0,178
Vor-Operation	0,830	0,249 – 2,761	0,761
Nikotinkonsum	2,018	0,862 – 4,723	0,106

Tabelle 3.12 (1): Multiple binär-logistische Regression ausgewählter Parameter der Fall- und Kontrollgruppe (Erstgravidiae wurden in diesem Modell ausgeschlossen)

* Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist.

Aus der adaptierten OR unter Ausschluss der Erstgravidiae wird ersichtlich, dass die *Geminigravidität* als Risikofaktor für einen PPROM angesehen werden kann, allerdings mit einer großen statistischen Unsicherheit. Bei den *vorangegangenen Aborten und Operationen* besteht im binär-logistischen Modell im Gegensatz zur Einzelberechnung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Jedoch scheinen die *vorangegangene Frühgeburt* (OR 2,674 vs. 2,444) und ein *Nikotinkonsum* (OR 2,018 vs. 1,866) im adaptierten Modell das Auftreten eines PPROM zu begünstigen.

Parameter	Odds-Ratio	95% CI für OR	p-Wert
(Konstanter Term)	0,565	0,040 – 8,045	0,673
Erstgravidæ	1,412	0,567 – 3,517	0,459
Zweitgravidæ	1,668	0,769 – 3,621	0,196
Multigravidæ (>/= 3)	1		*
Gemini	6,863	2,609 – 18,053	< 0,001
Konisation	2,208	0,703 – 6,934	0,175
Kürettage	2,632	1,144 – 6,056	0,023
Vor-Operation	1,616	0,677 – 3,859	0,280
Gestationsdiabetes	0,116	0,014 – 0,928	0,042
Nikotinabusus	1,333	0,639 – 2,782	0,444

Tabelle 3.12 (2): Multiple binär-logistische Regression ausgewählter Parameter der Fall- und Kontrollgruppe (Erstgravidæ in diesem Modell eingeschlossen, somit Schwangerschaftsanamnese nicht berücksichtigt)

* Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist.

Unter Einschluss der Erstgravidæ lässt sich im binär-logistischen Modell ebenfalls die *Geminigravidität* als Risikofaktor für einen PPROM nachweisen. Der Einfluss *stattgehabter Vor-Operationen* auf das Auftreten eines PPROM ist wie im ersten Modell geringer als in der Einzelberechnung. Einzig bei der durchgeföhrten *Kürettage* zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe, allerdings geringer ausgeprägt als in der Einzelberechnung. Der Parameter *Gestationsdiabetes* scheint einen protektiven Effekt hinsichtlich des Auftretens eines PPROM zu haben, allerdings mit einer großen statistischen Unsicherheit. Bei unvollständiger oraler Glucosetoleranztestung in der Fallgruppe aufgrund der zum Teil sehr frühen SSW wie oben beschrieben ist dieses Ergebnis differenziert zu betrachten.

3.2 Analyse des Infektmanagements in der Fallgruppe

In der Fallgruppe erfolgte zusätzlich zur Erfassung der anamnestischen Angaben und Risikofaktoren eine Analyse des Keimspektrums sowie des Infektmanagements während des stationären Aufenthaltes. Zur Auswertung kamen dabei der Zeitpunkt des Blasensprungs, die Entwicklung von CRP und Temperatur, der primäre zervikovaginale Abstrich, die Antibiotika- und Tokolysetherapie und die Entbindungsindikation.

Weitere Parameter, wie z. B. der Plazentasitz, die Fruchtwassermenge, sowie detaillierte paraklinische und mikrobiologische Angaben, wie oben beschrieben, wurden zwar erfasst, kamen jedoch aufgrund zum Teil unvollständiger Angaben bzw. der starken Untersucherabhängigkeit hier nicht zur Auswertung.

Hinsichtlich des *Zeitpunkts des Blasensprungs* zeigte sich eine relativ gleichmäßige Häufigkeitsverteilung. Je ca. ein Viertel der Patientinnen hatte einen Blasensprung vor 24+0 SSW bzw. zwischen 24+0 und 26+0 SSW. Eine geringe Häufung konnte zwischen 26+0 und 28+0 SSW nachgewiesen werden, wohingegen ein Blasensprung nach 28+0 SSW im erfassten Patientenkollektiv am seltensten auftrat (Abb. 3.3).

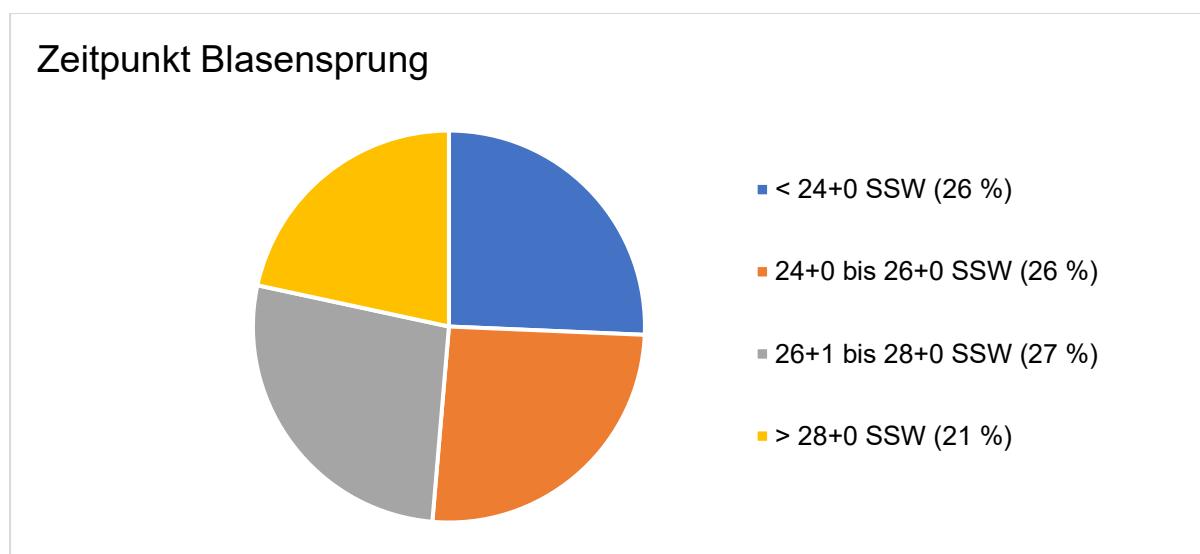


Abbildung 3.3: Zeitpunkt des Blasensprungs in der Fallgruppe

Bei der überwiegenden Anzahl der Patientinnen wurde sowohl bei Aufnahme, als auch bei Entbindung die *Körpertemperatur* und paraklinisch die *Höhe des CRP* erfasst.

In Bezug auf die Körpertemperatur konnte im Durchschnitt kaum eine Steigerung nachgewiesen werden. Die Körpertemperatur lag zu beiden Zeitpunkten im Mittel bei rund 36,7 °C. Maximal zeigte sich eine Steigerung von 37,5 °C auf 38,5 °C. Die meisten Patientinnen hatten sowohl bei Aufnahme als auch bei Entbindung eine Temperatur bis maximal 37,0 °C. Subfebrile Temperaturen konnten bei Aufnahme bei 10,8 % und bei Entbindung bei 13,5 % der Frauen nachgewiesen werden. Lediglich eine Patientin hatte zum Entbindungszeitpunkt Fieber (Tab. 3.13).

Bei der Erfassung des CRP konnte jedoch vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zur Entbindung eine Steigerung um durchschnittlich 18,8 mg/dl von 15,6 auf 34,4 mg/dl nachgewiesen werden. Der maximale CRP-Wert lag bei Entbindung bei 127,2 mg/dl und damit 19,9 mg/dl höher als bei Aufnahme.

Es zeigte sich, dass zum Aufnahmezeitpunkt die meisten Patientinnen einen CRP-Wert unter 10 mg/dl hatten, was als normwertig gewertet werden kann. Bei 25,7 % der Frauen konnten Werte zwischen 10 und 50 mg/dl nachgewiesen werden. 8,1 % der Frauen hatten ein CRP zwischen 50 und 100 mg/dl und nur eine Patientin hatte schon bei Aufnahme einen Wert von über 100 mg/dl.

Bei Entbindung hingegen hatte bereits fast die Hälfte der Frauen einen CRP-Wert zwischen 10 und 50 mg/dl, 18,9 % der Patientinnen zeigten Werte über 50 mg/dl und bei 3 Patientinnen wurden Werte über 100 mg/dl gemessen.

Insgesamt konnte demnach bei den Patientinnen der Fallgruppe vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zur Entbindung eine deutliche Steigerung des CRP nachgewiesen werden (Tab. 3.14).

	<u>Temperatur bei Aufnahme</u>		<u>Temperatur bei Entbindung</u>	
	<u>Abs.</u>	<u>Rel. H.</u>	<u>Abs.</u>	<u>Rel. H.</u> *
Mittelwert	36,671 °C		36,686 °C	
Minimum	35,0 °C		35,6 °C	
Maximum	37,5 °C		38,5 °C	
Keine Angabe	4	5,4 %	3	4,1 %
<= 37,0 °C	62	83,8 %	60	81,1 %
37,1 bis 38,0 °C	8	10,8 %	10	13,5 %
> 38,0 °C	0	0,0 %	1	1,4 %

Tabelle 3.13: Mütterlicher Temperaturverlauf in der Fallgruppe

* Aufgrund der Rundung der relativen Häufigkeiten auf eine Nachkommastelle ergeben sich hier in der Summe 100,1 %.

	<u>CRP bei Aufnahme</u>		<u>CRP bei Entbindung</u>	
	<u>Abs.</u>	<u>Rel. H.</u> *	<u>Abs.</u>	<u>Rel. H.</u>
Mittelwert	15,642 mg/dl		34,429 mg/dl	
Minimum	3 mg/dl		3 mg/dl	
Maximum	107,3 mg/dl		127,2 mg/dl	
Keine Angabe	2	2,7 %	8	10,8 %
<= 10 mg/dl	46	62,2 %	16	21,6 %
10,1 bis 50 mg/dl	19	25,7 %	33	44,6 %
50,1 bis 100 mg/dl	6	8,1 %	14	18,9 %
> 100 mg/dl	1	1,4 %	3	4,1 %

Tabelle 3.14: Mütterlicher CRP-Verlauf in der Fallgruppe **

* Aufgrund der Rundung der relativen Häufigkeiten auf eine Nachkommastelle ergeben sich hier in der Summe 100,1 %.

** Da an der UFK Rostock im Untersuchungszeitraum das CRP in der Einheit mg/dl angegeben wurde, erfolgte keine Umrechnung in die SI-Einheit mg/l, um Übertragungsfehler zu vermeiden.

Wie bereits erwähnt, wurde bei den Patientinnen der Fallgruppe auch das *Erregerspektrum des primären zervikovaginalen Abstrichs* erfasst und ausgewertet. Bei 67 von 74 Patientinnen wurde hier eine Abstrichuntersuchung durchgeführt. Bei den anderen 7 Patientinnen konnte aufgrund individueller Umstände die Untersuchung nicht erfolgen.

Von diesen 67 Abstrichen zeigte sich bei 29,9 % der Frauen kein Nachweis pathogener Keime, sondern es konnte lediglich Standortflora nachgewiesen werden. Etwa zu gleichen Anteilen (16,4 bis 19,4 %) erfolgte der Nachweis von Gardnerella vaginalis, Bacteroides spec., Enterococcus faecalis, Ureaplasma urealyticum oder Candida albicans im mikrobiologischen Abstrich. In etwa 10 % der Fälle konnten GBS oder Escherichia coli (E. coli) nachgewiesen werden. Weitere, zahlenmäßig geringer vertretene Erreger waren Mycoplasma hominis, Staphylococcus aureus, Chlamydia trachomatis, Citrobacter freundii, Corynebacterium sp., Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Saccharomyces cerevisiae, Staphylococcus epidermidis und Streptococcus pneumoniae. Bei etwa einem Drittel der Fälle lagen Mischbesiedlungen der zuvor genannten Erreger vor. Tabelle 3.15 zeigt eine Auflistung der nachgewiesenen Erreger, wobei sich die relativen Häufigkeiten auf die durchgeführten Abstrichuntersuchungen und nicht auf die Gesamtfallzahl beziehen.

Die o. g. Keime sind überwiegend fakultativ pathogene Keime, die in der Darmflora oder auch als Kommensale im Urogenitaltrakt des Menschen nachzuweisen sind. Obligat pathogene Keime sind lediglich Chlamydia trachomatis, GBS und Streptococcus pneumoniae. Saccharomyces cerevisiae hingegen gilt allgemein als apathogener Keim [13–17].

Die Kontrollabstriche wurden ebenfalls erfasst, werden in Zusammenhang mit den kindlichen Abstrichen jedoch an anderer Stelle ausgewertet.

Im Folgenden sind die durchgeführten Abstriche bzw. erfolgten Therapien zur besseren Übersicht grau hinterlegt.

n = 74	<u>Absolute Häufigkeit *</u>	<u>Relative Häufigkeit *</u>
Kein Abstrich erfolgt	7	9,5 %
Abstrich erfolgt	67	90,5 %
Standortflora	20	29,9 %
<i>Gardnerella vaginalis</i>	13	19,4 %
<i>Bacteroides spec.</i>	12	17,9 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	17,9 %
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	12	17,9 %
<i>Candida albicans</i>	11	16,4 %
GBS	7	10,4 %
<i>Escherichia coli</i>	6	9,0 %
<i>Mycoplasma hominis</i>	2	3,0 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	3,0 %
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1	1,5 %
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1,5 %
<i>Corynebacterium sp.</i>	1	1,5 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,5 %
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,5 %
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1	1,5 %
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1,5 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1,5 %
Mischbesiedlung	25	37,3 %

Tabelle 3.15: Erregerspektrum des primären Zervikovaginalabstrichs der Mütter in der Fallgruppe

* Aufgrund der Mischbesiedlung einiger Patientinnen überschreitet die Fallzahl hier die Patientenzahl

Die *Antibiotika-Therapie* erfolgte in den meisten Fällen kalkuliert mit Mezlocillin. Bei 28,6 % der behandelten Patientinnen kamen Metronidazol und bei 17,1 % Cefuroxim zum Einsatz. Weiterhin verwendet wurden Ampicillin/ Sulbactam, Cefotiam, Clindamycin, Gentamicin, Amoxicillin und Piperacillin/ Tazobactam in absteigender Häufigkeit.

In 30,0 % der Fälle erfolgte eine Kombinationstherapie der o.g. Präparate. Bei der Auswahl der Medikamente oder der Entscheidung zur Kombinationstherapie spielten sowohl klinische und paraklinische Infektzeichen der entsprechenden Patientin als auch vorliegende Abstrichbefunde und selbstverständlich der klinische Verlauf eine entscheidende Rolle. Entsprechend der durchgeführten Abstriche und Kontrollabstriche wurde die Antibiotika-Therapie ggf. individuell angepasst. Eine Zusammenfassung zeigt Tabelle 3.16.

n = 74	<u>Absolute Häufigkeit *</u>	<u>Relative Häufigkeit *</u>
Keine AB-Therapie	4	5,4 %
AB-Therapie	70	94,6 %
Mezlocillin	55	78,6 %
Metronidazol	20	28,6 %
Cefuroxim	12	17,1 %
Ampicillin/ Sulbactam	7	9,5 %
Cefotiam	4	5,7 %
Clindamycin	3	4,3 %
Gentamicin	3	4,3 %
Amoxicillin	2	2,9 %
Piperacillin/ Tazobactam	1	1,4 %
Kombinationstherapie	21	30,0 %

Tabelle 3.16: Antibiotika-Therapie der Mütter in der Fallgruppe

* Aufgrund einer Umstellung bzw. Kombination der Antibiotika-Therapie in Abhängigkeit von der klinischen und paraklinischen Entwicklung während des stationären Aufenthaltes überschreitet die Fallzahl hier die Patientenzahl

Im Schnitt wurde die Antibiotika-Therapie für 13,6 Tage durchgeführt. Dabei erfolgte die Therapie unter Berücksichtigung der individuellen Situation minimal als single shot perioperativ und maximal 59 Tage. In 4 Fällen wurde auf eine Antibiotika-Therapie komplett verzichtet.

Bei der überwiegenden Zahl der Patientinnen wurde während des stationären Aufenthaltes eine *Tokolyse* durchgeführt. Diese dauerte im Schnitt 15,6 Tage, wobei die Tokolysedauer in Abhängigkeit von der individuellen Situation minimal 1 Tag und maximal 54 Tage betrug. In der Mehrzahl der Fälle kam hierbei Fenoterol mit Magnesiumsulfat, gefolgt von Magnesium i.v. zur Anwendung. Weiterhin wurden Magnesium oral und Atosiban zur Tokolyse verwendet (Tab. 3.17).

<u>n = 74</u>	<u>Absolute Häufigkeit *</u>	<u>Relative Häufigkeit *</u>
Keine Angabe	2	2,7 %
Tokolyse nicht erfolgt	6	8,1 %
Tokolyse erfolgt	66	89,2 %
Fenoterol + MgSO4	59	89,4 %
Magnesium i.v.	14	21,2 %
Magnesium oral	4	6,0 %
Atosiban	3	4,5 %

Tabelle 3.17: Tokolysetherapie der Mütter in der Fallgruppe

* Aufgrund einer Umstellung bzw. Kombination der Tokolyse-Therapie in Abhängigkeit von der klinischen und paraklinischen Entwicklung während des stationären Aufenthaltes überschreitet die Fallzahl hier die Patientenzahl

Die Schwangerschaftsdauer konnte im Untersuchungskollektiv durch die o.g. Maßnahmen nach dem PPROM um durchschnittlich 11,3 Tage verlängert werden. Bei 15 Patientinnen war keine Schwangerschaftsprolongation möglich. Die maximale Prolongationsdauer betrug 81 Tage. 60,8 % der Patientinnen entbanden innerhalb von einer Woche nach Blasensprung.

Hinsichtlich der *Entbindungsindikation* zeigte sich, dass mit ca. 60 % in den meisten Fällen ein Tokolysedurchbruch der ausschlaggebende Faktor für die Entbindung war. Weiterhin maßgeblich war in 25,7 % der Fälle ein klinisches Amnioninfektionssyndrom, sowie mit 12,2 % ein therapieresistenter CRP-Anstieg, mit 10,8 % eine CTG-Pathologie und mit 9,5 % ein Anhydramnion. Bei je 2 Patientinnen war ein intrauteriner Fruchttod bzw. ein Lungenödem die Indikation zur Entbindung (Tab. 3.18).

<u>n = 74</u>	<u>Abs. Häufigkeit</u>	<u>Rel. Häufigkeit</u>
Tokolysedurchbruch	45	60,8 %
Amnioninfektionssyndrom	19	25,7 %
Therapieresistenter CRP-Anstieg	9	12,2 %
CTG-Pathologie	8	10,8 %
Anhydramnion	7	9,5 %
Intrauteriner Fruchttod	2	2,7 %
Lungenödem	2	2,7 %

Tabelle 3.18: Entbindungsindikation der Mütter in der Fallgruppe

Bei 35,5 % der Patientinnen wurde im Rahmen der Entbindung per Sectio caesarea ein intracavitärer Abstrich durchgeführt, wovon die Hälfte steril blieb. In den positiven Abstrichen wurden - in absteigender Häufigkeit - nachgewiesen: Enterococcus faecalis, Escherichia coli, koagulase-negative Staphylokokken, Lactobakterien, Streptococcus parasanguinis und Streptococcus pneumoniae (Tab. 3.19).

n = 62 *	<u>Absolute Häufigkeit</u> **	<u>Relative Häufigkeit</u> **
Kein Abstrich erfolgt	40	64,5 %
Abstrich erfolgt	22	35,5 %
Steril	11	50,0 %
Koag. neg. Staphylokokken	4	18,2 %
Enterococcus faecalis	2	9,1 %
Escherichia coli	2	9,1 %
Lactobakterien	1	4,5 %
Streptococcus parasanguinis	1	4,5 %
Streptococcus pneumoniae	1	4,5 %

Tabelle 3.19: Intracavitärer Abstrich der Mütter in der Fallgruppe

* n = Anzahl der per Sectio caesarea entbundenen Patientinnen (62)

** Aufgrund der Mischbesiedlung einiger Patientinnen überschreitet die Fallzahl hier die Patientenzahl

3.3 Fetal outcome in der Fallgruppe

Ein weiterer Aspekt dieser Arbeit war es, das Outcome der 87 frühgeborenen Kinder in der Fallgruppe zu analysieren. Hierbei erschien ein Vergleich mit den Neugeborenen in der Kontrollgruppe aufgrund des stark abweichenden Gestationsalters und der konsekutiven Unreife der Frühgeborenen nicht sinnvoll. Vielmehr sollte die Entwicklung der frühgeborenen Kinder aufgezeigt werden und mögliche Parallelen hinsichtlich des Erregerspektrums von Mutter und Kind untersucht werden.

Einen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung der Frühgeborenen hatte selbstverständlich das *Gestationsalter bei Geburt*. Hierbei wurde der Großteil der Neugeborenen zwischen 28+1 und 30+0 SSW und ca. ein Drittel zwischen 26+0 und 28+0 SSW geboren. Je 10,3 % der frühgeborenen Kinder waren weniger als 24+0 SSW bzw. zwischen 24+0 und 26+0 SSW reif. Lediglich 2 Frühgeborene kamen jenseits von 30+0 SSW zur Welt.

Hinsichtlich des *Geburtsgewichts* zeigte sich, dass die meisten Neugeborenen zwischen 1000 und 1500 g schwer waren. Etwa 20 % der Frühgeborenen wurden mit 500 bis 750 g und 30 % mit 750 bis 1000 g geboren. Nur ein frühgeborenes Kind hatte ein Geburtsgewicht von weniger als 500 g, insgesamt fünf Kinder wogen mehr als 1500 g (Tab. 3.20).

<u>SSW</u>	<u>H</u> *	<u>N</u>	<u>Gewicht</u>	<u>H</u> *	<u>N</u>
< 24+0	10,3 %	9	< 500 g	1,1 %	1
24+0 bis 26+0	10,3 %	9		20,7 %	18
26+1 bis 28+0	34,5 %	30		29,9 %	26
28+1 bis 30+0	42,5 %	37		42,5 %	37
> 30+0	2,3 %	2		5,7 %	5

Tabelle 3.20: Gestationsalter und Geburtsgewicht der Frühgeborenen in der Fallgruppe

* Aufgrund der Rundung der relativen Häufigkeiten auf eine Nachkommastelle ergeben sich hier in der Summe 99,9 %.

Eine weitere Zielsetzung war die Untersuchung *peri- und postnatale Komplikationen*. Hierbei zeigte sich, dass 83,9 % der Frühgeborenen im Rahmen der allgemeinen Unreife ein Atemnotsyndrom (ANS) und 78,2 % ein Apnoe-Bradykardie-Syndrom (ABS) entwickelten. 26,4 % der Neugeborenen zeigten im Verlauf klinische und röntgenologische Zeichen einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD). In 58,6 % der Fälle konnte anhand der Plazentahistologie ein Triple I, ehemals Amnioninfektionssyndrom (AIS), nachgewiesen werden. Im Rahmen der durchgeführten Schädelsonografien wurden bei 27,6 % der Frühgeborenen Hirnblutungen nachgewiesen. Bei 6 Neugeborenen zeigten sich perinatal klinische und paraklinische Zeichen einer Early onset Sepsis (EOS). 9 weitere Frühgeborene entwickelten im Verlauf eine Late onset Sepsis (LOS), 6 eine Pneumonie und ein Frühgeborenes eine Meningitis. 8 Neugeborene zeigten klinische und röntgenologische Zeichen einer nekrotisierende Enterokolitis (NEC) (Tab. 3.21).

<i>Komplikation</i>	<i>Gestationsalter in SSW</i>					<i>Gesamt *</i> <i>N=87</i>
	<i>< 24+0</i> <i>N=9</i>	<i>24 – 26</i> <i>N=9</i>	<i>26 – 28</i> <i>N=30</i>	<i>28 – 30</i> <i>N=37</i>	<i>> 30+0</i> <i>N=2</i>	
<i>Frühmortalität</i>	6	5	2	1	0	14 (16,1 %)
<i>ANS</i>	5 F=4	6 F=3	29	31	2	73 (83,9 %) F=7
<i>BPD</i>	3 F=4	2 F=3	13	5	0	23 (26,4 %) F=7
<i>ABS</i>	4 F=4	4 F=3	24	34	2	68 (78,2 %) F=7
<i>Triple I</i>	5 F=1	4 F=1	19	22	1	51 (58,6 %) F=2
<i>Hirnblutung</i>	5 F=4	1 F=4	12	6	0	24 (27,6 %) F=8
<i>Meningitis</i>	0 F=4	0 F=4	0	1	0	1 (1,1 %) F=8
<i>EOS</i>	1 F=4	0 F=4	0	5	0	6 (6,9 %) F=8
<i>LOS</i>	1 F=4	1 F=4	5	2	0	9 (10,3 %) F=8
<i>Pneumonie</i>	0 F=4	1 F=4	5	0	0	6 (6,9 %) F=8
<i>NEC</i>	2 F=4	1 F=4	3	2	0	8 (9,2 %) F=8

Tabelle 3.21: Peri- und postnatale Komplikationen der Frühgeborenen in der Fallgruppe in Abhängigkeit vom Gestationsalter

*F = fehlende Angaben (innerhalb der ersten 3 Lebentage verstorben/ keine Angaben zu Komplikationen)

Das geringe Gestationsalter in Kombination mit peri- und postoperativen Komplikationen bedingte wiederum, dass 14 Kinder innerhalb der ersten 3 Lebenstage verstarben. Die *Frühmortalität* im erfassten Kollektiv betrug somit 16,1 % (Abb. 3.4).

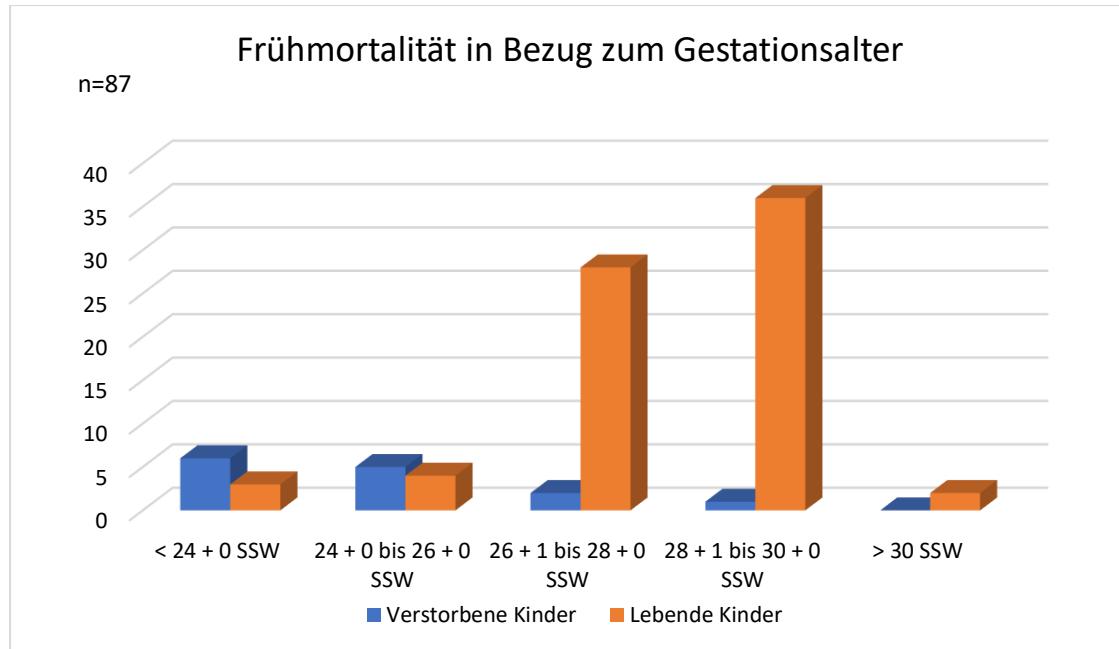


Abbildung 3.4: Frühmortalität der Frühgeborenen in der Fallgruppe in Bezug zum Gestationsalter

5 Feten verstarben bereits intrauterin vor oder unter der Geburt (IUFT). Bei 2 von diesen Feten wurde dabei die Geburt aufgrund des intrauterinen Fruchttodes vor 25+6 SSW induziert. 3 Frühgeborene verstarben peripartal.

9 weitere Neugeborene verstarben an den Folgen der extremen Unreife und den entsprechenden Komplikationen, hiervon 4 innerhalb der ersten Lebensstunden. In 2 Fällen waren dabei eine unzureichende Lungenentwicklung bzw. eine Lungenhypoplasie mit in der Folge unzureichender Oxygenierung die Todesursache. Bei einer Patientin war eine Abortinduktion bei PPROM nach 20+3 SSW vorangegangen und es wurde auf die Reanimation des Kindes ohne Lebenszeichen verzichtet. In einem Fall zeigte das neugeborene Kind bei Geburt nach 23+6 SSW initial Lebenszeichen, die Reanimation wurde jedoch nach 20 min. beendet. Die 5 anderen frühgeborenen Kinder verstarben aufgrund höhergradiger Hirnblutungen, peristierend hypotoner Kreislaufverhältnisse, respiratorischer Insuffizienz infolge einer Lungenhypoplasie nach Anhydramnien bzw. einer nekrotisierenden Enterokolitis.

Eine detaillierte Aufschlüsselung der aufgetretenen Komplikationen zeigt Tabelle 3.22.

<u>Frühmortalität</u>	<u>N</u>	<u>Triple I</u>	<u>ICA pos.</u>	<u>AS pos.</u>	<u>BK pos.</u>	<u>Ø ICA</u>	<u>Ø BK</u>	<u>Ø AS</u>
14 Kinder (16,1 %)								
<u>IFT</u>	5	1	1	0	0	4	5	5
<u>Unreife</u>	9	4	1	1	1	8	2	4
Atemnot-Syndrom	7							
BPD	2							
Hirnblutung	4							
Pneumonie	2							
Sepsis (EOS)	2							
Herzinsuffizienz	2							
NEC	1							

Tabelle 3.22: Frühmortalität und Komplikationen der Frühgeborenen in der Fallgruppe

Abkürzungen:

Triple I =	ehemals Amnioninfektionssyndrom	AS =	Abstrich
BK =	Blutkultur	BPD =	Bronchopulmonale Dysplasie
EOS =	Early onset Sepsis	FM =	Frühmortalität
ICA =	Intracavitarer Abstrich	IFT =	Intrauteriner Fruchttod
NEC =	Nekrotisierende Enterokolitis		
SSW =	Schwangerschaftswoche		

Die Frühgeborenen hatten überwiegend ein Gestationsalter von weniger als 26+0 SSW. Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei 695,71 g, wobei das leichteste Kind 340 g und das schwerste 1400 g wog.

Von den 14 verstorbenen Frühgeborenen hatten 5 ein manifestes Triple I, 2 einen Keimnachweis im intracavitären Abstrich, eins einen Keimnachweis in anderen Abstrichuntersuchungen (äußerer Gehörgang, Konjunktiven, Rachen, Trachealsekret) und eins eine positive Blutkultur. Bei 12 Neugeborenen wurde mütterlicherseits kein intracavitärer Abstrich (ICA) entnommen. Bei den totgeborenen Kindern wurden keine postnatalen Abstriche durchgeführt bzw. Blutkulturen entnommen. Aufgrund der zum Teil sehr kurzen Lebensdauer bzw. unmittelbar postnataler Reanimationsmaßnahmen der Frühgeborenen wurde in 2 Fällen keine Blutkultur entnommen und in 4 Fällen keine Abstrichuntersuchung durchgeführt (Tab. 3.22).

Um ein *repräsentatives Erregerspektrum* der frühgeborenen Kinder zu erhalten, wurden die innerhalb der ersten 14 Lebenstage durchgeföhrten Abstrichuntersuchungen analysiert. Hierbei kamen Konjunktivalabstriche, Abstriche vom äußeren Gehörgang und vom Rachen, Trachealsekret sowie Rektalabstriche zur Auswertung. Es zeigte sich, dass bei 78,2 % der Neugeborenen Abstrichuntersuchungen durchgeführt wurden. In 66,2 % der Fälle erfolgte dabei ein pathogener Keimnachweis. Die 19 Frühgeborenen ohne Abstrichuntersuchung waren Kinder mit einer Lebensdauer von weniger als 3 Tagen bzw. hatten ein Geburtsgewicht von mehr als 1100 g.

Eine Übersicht über die durchgeföhrten Abstrichuntersuchungen der Frühgeborenen in der Fallgruppe insgesamt zeigt Tabelle 3.23.

<u>n = 87</u>	<u>Absolute Häufigkeit</u>	<u>Relative Häufigkeit</u>
Kein Abstrich erfolgt	19	21,8 %
Abstrich erfolgt	68	78,2 %
Kein pathogener Keimnachweis/ steril	23	33,8 %
Pathogener Keimnachweis	45	66,2 %

Tabelle 3.23: Abstrichuntersuchungen bei den Frühgeborenen der Fallgruppe innerhalb der ersten 14 Lebenstage

Bei 17 Frühgeborenen wurde ein Konjunktivalabstrich durchgeführt. In 64,7 % der Fälle zeigte sich ein pathogener Keimnachweis.

Der Abstrich vom äußeren Gehörgang bei 42,5 % der frühgeborenen Kinder zeigte in 21,6 % der Fälle einen pathogenen Keimnachweis.

Bei 50,6 % der Neugeborenen wurde der Rachenabstrich untersucht, in 68,2% dieser Abstriche konnten pathogene Keime nachgewiesen werden.

Bei 19 frühgeborenen Kindern erfolgte die Untersuchung des Trachealsekrets. In 8 dieser Untersuchungen erfolgte der Nachweis pathogener Keime.

Rektalabstriche wurden in 36,8 % der Fälle durchgeführt, 31,2 % dieser Untersuchungen zeigten einen pathogenen Keimnachweis.

Eine Zusammenfassung der durchgeführten Abstrichuntersuchungen bei den Frühgeborenen in der Fallgruppe aufgeschlüsselt nach Entnahmelokalisation zeigt Tabelle 3.24.

n = 87	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
<u>Konjunktivalabstrich</u>		
Kein Abstrich erfolgt	70	80,5 %
Abstrich erfolgt	17	19,5 %
Kein pathogener Keimnachweis	6	35,3 %
Pathogener Keimnachweis	11	64,7 %
<u>Abstrich vom äußeren Gehörgang</u>		
Kein Abstrich erfolgt	50	57,5 %
Abstrich erfolgt	37	42,5 %
Kein pathogener Keimnachweis	29	78,4 %
Pathogener Keimnachweis	8	21,6 %
<u>Rachenabstrich</u>		
Kein Abstrich erfolgt	43	49,4 %
Abstrich erfolgt	44	50,6 %
Kein pathogener Keimnachweis	14	31,8 %
Pathogener Keimnachweis	30	68,2 %
<u>Trachealsekret</u>		
Kein Sekret entnommen	68	78,2 %
Sekret entnommen	19	21,8 %
Kein pathogener Keimnachweis	11	57,9 %
Keimnachweis	8	42,1 %
<u>Rektalabstrich</u>		
Kein Abstrich erfolgt	55	63,2 %
Abstrich erfolgt	32	36,8 %
Keine pathogenen Keime	22	68,8 %
Pathogener Keimnachweis	10	31,2 %

Tabelle 3.24: Abstrichuntersuchungen bei den Frühgeborenen der Fallgruppe aufgeschlüsselt nach Entnahmelokalisation (innerhalb der ersten 14 Lebenstage)

Insgesamt zeigte sich in 67 Fällen ein pathogener Keimnachweis aus den Abstrichuntersuchungen der Frühgeborenen der Fallgruppe innerhalb der ersten 14 Lebenstage. Das zusammenfassende Erregerspektrum zeigt Tabelle 3.25.

n=67 *	Absolute Häufigkeit **	Relative Häufigkeit **
Erregerspektrum aus allen Abstrichen mit pathogenem Keimnachweis		
Enterococcus faecalis	16	23,9 %
Staphylococcus epidermidis	16	23,9 %
Klebsiella pneumoniae	15	22,4 %
E. coli	10	14,9 %
Staphylococcus aureus	9	13,4 %
Staphylococcus haemolyticus	7	10,4 %
Enterobacter cloacae	5	7,5 %
Citrobacter freundii	3	4,5 %
Pseudomonas aeruginosa	3	4,5 %
Acinetobacter wolffii	2	3,0 %
Candida albicans	2	3,0 %
Hämophilus influenzae	2	3,0 %
Ureaplasma urealyticum	2	3,0 %
Sprosspilze	1	1,5 %
Streptococcus pneumoniae	1	1,5 %

Tabelle 3.25: Erregerspektrum der Frühgeborenen der Fallgruppe aus allen Abstrichen mit pathogenem Keimnachweis (innerhalb der ersten 14 Lebenstage)

* Die Summe der Abstriche mit pathogenem Keimnachweis aus allen Abstrichlokalisationen beträgt 67, somit ist n=67.

** Aufgrund von Mischbesiedlungen übersteigt die Fallzahl hier die Abstrichanzahl.

Bei 90,8 % der frühgeborenen Kinder wurde eine *Blutkultur* entnommen. In 94,9 % der Fälle blieb die Kultur steril. Lediglich bei 4 Kindern konnten Erreger nachgewiesen werden; in je einem Fall erfolgte der Nachweis von *E. coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Candida albicans* (Tab. 3.26).

<u>n = 87</u>	<u>Absolute Häufigkeit</u>	<u>Relative Häufigkeit</u>
Keine Blutkultur abgenommen	8	9,2 %
Blutkultur abgenommen	79	90,8 %
Steril	75	94,9 %
Keimnachweis	3	5,1 %

Tabelle 3.26: Blutkultur der Frühgeborenen in der Fallgruppe

Zur Quantifizierung der *perinatalen Infektsituation* erfolgte die Auswertung der unmittelbar postnatal bestimmten CRP- und Interleukin-6 (IL-6) -Werte. Hierbei zeigte sich, dass der gemittelte CRP-Wert im Normbereich lag und nur 3 Neugeborene unmittelbar postnatal CRP-Werte über 15 mg/l hatten. Die Bestimmung des IL-6 postnatal zeigte jedoch im Mittel einen pathologischen Wert von 217,6 pg/ml. Allerdings hatten dabei nur 19,5 % der Frühgeborenen IL-6-Werte von über 100 pg/ml, 58,6 % zeigten Werte unter 100 pg/ml, bei 21,8 % war das IL-6 unmittelbar postnatal nicht bestimmt worden (Tab. 3.27).

	<u>CRP</u>			<u>IL-6</u>	
Mittelwert	4,806 mg/l		Mittelwert	217,607 pg/ml	
Minimum	0,3 mg/l		Minimum	1,6 pg/ml	
Maximum	122 mg/l		Maximum	3947 pg/ml	
	<u>Abs.</u>	<u>Rel. H. *</u>		<u>Abs.</u>	<u>Rel. H. *</u>
Keine Angabe	7	8,0 %	Keine Angabe	19	21,8 %
</= 15 mg/l	77	88,5 %	</=100 pg/ml	51	58,6 %
> 15 mg/l	3	3,4 %	> 100 pg/ ml	17	19,5 %

Tabelle 3.27: Postnatales CRP und IL-6 der Frühgeborenen in der Fallgruppe

* Aufgrund der Rundung der relativen Häufigkeit auf eine Nachkommastelle ergeben sich hier in der Summe 99,9%

Die antibiotische Therapie der Frühgeborenen erfolgte zum Untersuchungszeitpunkt generell kalkuliert mit einer Kombination aus Ampicillin/ Sulbactam und Gentamicin. Lediglich 8 der Kinder, welche innerhalb der ersten 3 Lebenstage verstarben, erhielten aufgrund der äußereren Umstände (intrauteriner Fruchttod, peri- oder unmittelbar postnatal verstorben) keine Antibiotikatherapie. Entsprechend der klinischen Entwicklung bzw. des vorliegenden Antibiogramms wurde die Therapie in Einzelfällen ergänzt oder umgestellt. Hierbei kamen bei jeweils 8 Kindern Cefotaxim oder Teicoplanin, bei 3 Kindern Ceftazidim, bei 2 Kindern Erythromycin und bei einem Kind Meropenem zum Einsatz.

Die Antibiotika-Therapie wurde insgesamt durchschnittlich über 5,7 Tage durchgeführt. Die Behandlungsdauer betrug dabei minimal einen und maximal 21 Tage.

4 Diskussion

4.1 Risikostratifizierung des PPROM im Vergleich zur Termingeburt

Kilpatrick et al. untersuchten 2006 spezifisch die Risikofaktoren für Schwangerschaften mit PROM bzw. verfrühter Cervixdilatation zwischen 14+0 und 24+0 SSW im Vergleich zu Termingeburten. Signifikante Risikofaktoren für einen PPROM waren dabei Nikotinabusus (OR 2,3; 95% CI 1,2 - 4,3), Zervixinsuffizienz in der bestehenden (OR 18,0; 95% CI 5,1 – 63,6) oder vorangegangenen Schwangerschaften (OR 3,8; 95% CI 1,2 – 11,6), eine Frühgeburtssanamnese (OR 16,1; 95% CI 6,8 – 38,4), eine Abortanamnese (OR 2,3; 95% CI 1,4 – 3,6), PPROM (OR 8,3; 95% CI 2,8 – 24,1) und Sectio caesarea (OR 2,2; 95% CI 1,2 – 3,8) in einer vorherigen Schwangerschaft. Zudem zeigte sich, dass Patientinnen mit einem PPROM überwiegend älter waren und in 14+0 – 14+6 SSW einen höheren BMI hatten als die Patientinnen der Kontrollgruppe. Vorbestehende oder aktuelle vaginale Infektionen schienen nicht mit einem frühen vorzeitigen Blasensprung assoziiert zu sein. Die höchste Rate von vorbestehenden Chlamydien-Infektionen zeigte sich in der Kontrollgruppe [18].

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine ausgiebige Analyse der Patientencharakteristika durchgeführt, um mögliche weitere Risikofaktoren im vorliegenden Patientenkollektiv identifizieren zu können. Hinsichtlich Alter und Gewicht bestanden an der UFK Rostock im Untersuchungszeitraum keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Patientinnen der Fallgruppe im Gegensatz zur Untersuchung von *Kilpatrick et al.* anamnestisch nicht signifikant mehr vorangegangene Frühgeburten aufwiesen (OR 2,4; 95% CI 1,0 – 6,3). Es bestand jedoch ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gravidität in Fall- und Kontrollgruppe, wobei in der Fallgruppe deutlich weniger Primiparae (OR 0,5; 95% CI 0,3 – 0,8) und deutlich mehr Multiparae (OR 2,5; 95% CI 1,4 – 4,2) nachgewiesen werden konnten. Außerdem bestanden in der Fallgruppe signifikant mehr Geminischwangerschaften (OR 4,3; 95% CI 1,8 – 10,3). Auch zeigten die Schwangeren der Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte Aborthäufigkeit (OR 2,0; 95% CI 1,05 – 3,82), einhergehend mit signifikant häufigeren Kürettagen (OR 3,3; 95% CI 1,9 – 5,8) in der Anamnese.

Hinsichtlich gynäkologischer Voroperationen konnte nachgewiesen werden, dass die Patientinnen der Fallgruppe deutlich häufiger Schwangerschaftsabbrüche (OR 2,5; 95% CI 1,2 – 5,0) vornehmen ließen bzw. sich einer Konisation (OR 3,1; 95% CI 1,1 – 8,5) unterzogen. Nicht signifikant unterschiedlich waren die Häufigkeiten der vorausgegangenen Kaiserschnitte und Laparoskopien sowie die Amniocentesehäufigkeit.

Ein Gestationsdiabetes trat in der Fallgruppe signifikant seltener auf als in der Kontrollgruppe, am ehesten jedoch bedingt durch den zum Teil nicht durchgeföhrten oralen Glucosetoleranztest der Patientinnen in der Fallgruppe, insbesondere bei PPROM vor 24+0 SSW.

Hinsichtlich des Nikotinkonsums in Fall- und Kontrollgruppe konnte im Gegensatz zur Untersuchung von *Kilpatrick et al.* kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch, dass die Patientinnen der Fallgruppe tendenziell häufiger einen Nikotinkonsum angaben. Ein erhöhter Nikotinkonsum geht generell mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko einher [19].

In Bezug auf das Auftreten lokaler Vorinfektionen konnte genau wie in früheren Untersuchungen zwischen der Fall- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. Allerdings war die Keimbesiedlung insgesamt in der Kontrollgruppe etwas höher, analog zur erhöhten Chlamydien-Infektion vor der bestehenden Schwangerschaft in der Kontrollgruppe von *Kilpatrick et al.*.

Da in der Kontrollgruppe an der UFK Rostock in der Regel bei Aufnahme kein Abstrich erfolgte, konnte das Keimspektrum bei Aufnahme zwischen beiden Gruppen nicht verglichen werden. Die Auswertung und Diskussion des Keimspektrums der Fallgruppe erfolgt gesondert. Die Angaben zur Zervixinsuffizienz in der bestehenden oder in vorausgegangenen Schwangerschaften sowie zum PROM in vorausgegangenen Schwangerschaften waren in beiden Gruppen unvollständig, bzw. wurden in der Kontrollgruppe nur in Einzelfällen erfasst, sodass eine sinnvolle statistische Auswertung und ein Vergleich zu früheren Untersuchungen hier nicht möglich waren.

Somit können für den vorliegenden Untersuchungszeitraum an der UFK Rostock eine Multiparität, Geminigravidität und vorangegangene vaginale Operationen (Abruptio, Kürettage, Konisation) als Risikofaktoren für einen frühen vorzeitigen Blasensprung angesehen werden, sodass sich Übereinstimmungen mit der Untersuchung von *Kilpatrick et al.* zeigen. Tendenziell zeigten die Patientinnen der Fallgruppe außerdem einen erhöhten Nikotinkonsum. Eine Verallgemeinerung dieser Ergebnisse bzw. das Erstellen eines Scores erscheint aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht sinnvoll.

Die Geminischwangerschaft ist im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung keine Seltenheit, da zur Erhöhung der Chancen einer erfolgreichen Implantation bis zu 3 Embryonen eingesetzt werden können. Die geltende Gesetzeslage (Embryonenschutzgesetz (ESchG), Stand 11/2011) [20] lässt dabei eine Präimplantationsdiagnostik nur zu, wenn für die Nachkommen eines Paares ein „hohes Risiko einer schwerwiegenden Erberkrankung“ besteht. Ausschließlich in diesen Fällen ist es möglich, „die Embryonen vor dem Transfer auf die Gefahr dieser Krankheit genetisch zu untersuchen“ (§ 3a (2) ESchG) [20]. Es wäre jedoch notwendig im Rahmen einer gezielten Reproduktionsmedizin weniger Embryonen einzusetzen, um Mehrlingsschwangerschaften und die Folgekomplikationen nach Möglichkeit zu verhindern. Dazu müsste jedoch eine Gesetzesänderung in Deutschland erfolgen.

4.2 Management bei PROM an der UFK Rostock

4.2.1 Risikomanagement an der UFK Rostock

Im Folgenden werden die SOP bei PROM an der UFK Rostock zum Untersuchungszeitraum von 2008 bis 2013 [Anhang 7.4] mit den aktuellen SOP (Stand Juni 2016) [Anhang 7.5] verglichen.

Die SOP der UFK Rostock aus dem Untersuchungszeitraum ist einleitend bereits ausführlich erläutert worden, sodass hier lediglich eine kurze Zusammenfassung erfolgt. Vor 24+0 SSW wurde im Untersuchungszeitraum eine konservative Behandlung mit Antibiotika-Therapie und ggf. Tokolyse mit Magnesium durchgeführt. Zwischen 24+0 und 31+6 SSW sollte zusätzlich eine i.v.-Tokolyse sowie die Lungenreifeinduktion durchgeführt werden, um die Schwangerschaft in Abhängigkeit von der klinischen Situation um mindestens 7 – 10 Tage zu prolongieren. Zwischen 32+0 und 34+0 SSW wurde die i.v.-Tokolyse nicht mehr generell und nur noch über maximal 48 h empfohlen. Ab 32+0 SSW sollte weiterhin bereits im Einzelfall und ab 34+0 SSW generell die Entbindung angestrebt werden. Eine Lungenreifeinduktion oder Tokolyse nach 34+0 SSW wurde ausdrücklich nicht mehr empfohlen.

Im Gegensatz zu den Empfehlungen aus dem Untersuchungszeitraum - der initialen Therapie mit Ampicillin und ggf. Eskalation mit Gentamycin - sollte laut der SOP aus dem Jahr 2016 bei einem Blasensprung vor 37+0 SSW generell eine Antibiotika-Therapie mit Ampicillin 3 x 1 g in Kombination mit Metronidazol 2 x 500 mg i.v. begonnen werden [2]. Außerdem wird von der zusätzlichen Gabe von Clavulansäure abgeraten, da diese das Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis beim Kind erhöht [2, 21]. Weiterhin wird empfohlen, die Antibiotika-Therapie nicht länger als 7 Tage fortzusetzen.

Hinsichtlich der Laborkontrollen werden Blutbild- und CRP-Kontrollen seit 2016 nur noch einmal täglich - statt vorher zweimal täglich - empfohlen, um rechtzeitig ein Amnioninfektionssyndrom (AIS) zu erkennen [11]. Bei stabiler Situation kann dieses Intervall auch auf alle 2 Tage ausgedehnt bzw. bei Eskalation der Klinik auch mehrmals Blut entnommen werden.

Weiterhin sollte wöchentlich der Amniotic Fluid Index (AFI), also die systemisierte Bestimmung der Fruchtwassermenge in allen 4 Quadranten bestimmt werden, um die Gefahr einer pulmonalen Hypoplasie (PH) infolge eines Anhydramnions zu reduzieren. Dies ist insbesondere beim VBS vor 26+0 SSW wichtig, da die Ausreifung der Lunge zwischen 17+0 und 27+0 SSW stattfindet und eine PH bei VBS im zweiten Trimenon in 6 – 18 % der Fälle auftritt und mit einer Mortalität von > 70% vergesellschaftet ist. Letale Verläufe einer PH nach der 26. SSW sind extrem selten [22]. Im Einzelfall ist entsprechend der SOP aus dem Jahr 2016 daher nach einer Prolongation der Schwangerschaft von 14 – 28 Tagen mit den Neonatologen über die Entbindungsindikation zu entscheiden. Seit 2016 wird an der UFK Rostock eine Prolongation der Schwangerschaft nach der vollendeten 34. SSW außerdem nur noch im Einzelfall auf ausdrücklichen Wunsch der Mutter und nach Ausschluss weiterer Risikofaktoren empfohlen [11, 23, 24].

Eine Besonderheit stellt der Blasensprung nach 37+0 SSW dar. Hier bestehen seit 2016 gesonderte Richtlinien. Unmittelbar bei Aufnahme sollte für 30 min ein CTG zur Kontrolle der fetalen Kondition abgeleitet werden. Mittels vaginaler Untersuchung im Anschluss an das CTG sollte entschieden werden, ob die Patientin Bettruhe einzuhalten hat oder sich bewegen darf. Im weiteren Verlauf sollte die spontane Wehentätigkeit abgewartet und 12 h nach Blasensprung eine Antibiotika-Therapie mit 3 x 1 g Amoxicillin und 2 x 500 mg Metronidazol oral begonnen und bis 8 h nach Entbindung fortgesetzt werden. Hierbei bestand laut der SOP im Untersuchungszeitraum sowie auch in der Neuauflage von 2016 keine Notwendigkeit für generelle Blutbild- und CRP-Kontrollen [11].

Spätestens 24 h nach Blasensprung und ausbleibender Wehentätigkeit sollte die Wehentätigkeit mittels „Wehencocktail“ (14,4 g Rizinusöl; 6,1 g Ethanol (96 %); 6,3 g Saccharose; 3,5 g gereinigtes Wasser) oder Priming mit lokal aufgebrachtem Prostaglandin-Gel angeregt bzw. die Geburt mittels i.v.-Gabe von Oxytocin eingeleitet werden. Entscheidend sind dabei der Zervixbefund, die Parität und die allgemeine klinische Situation der Patientin.

Spätestens 72 h nach Blasensprung bestand zum Untersuchungszeitpunkt die Indikation zur Geburtseinleitung. Seit 2016 besteht diese feste 72-h-Grenze an der UFK Rostock nicht mehr, es sollte jedoch weiterhin eine zeitnahe Entbindung angestrebt werden.

Bei Schwangeren mit Nachweis von GBS aus der zervikovaginalen Abstrichuntersuchung bzw. vorausgegangener Geburt eines Kindes mit GBS-Infektion wird empfohlen unmittelbar nach Blasensprung mit einer i.v.-Antibiotika-Therapie mit Ampicillin (initial 2 g, im Verlauf weiter mit 1 g alle 4 h bzw. sub partu) zu beginnen. Die SOP von 2016 nennt bei Penicillinallergie als Alternative Clindamycin 600 mg 3 x tgl. i.v. bzw. oral [11], [Anhang 7.5]. Die *Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe* (DGGG) empfiehlt bei Patientinnen mit unklarem GBS-Status und PPROM vor 36+0 SSW im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung mikrobiologische Abstriche von Anorektum und Vagina zum Nachweis von GBS und bei unmittelbar bevorstehender Geburt den Beginn einer antibiotischen Prophylaxe [11]. In der aktuellen SOP der UFK Rostock ist jedoch nur die Entnahme eines zervikovaginalen Abstrichs empfohlen.

Eine schwerwiegende Komplikation in Zusammenhang mit PROM und Frühgeburtlichkeit ist das Amnioninfektionssyndrom, welches alle prä- und subpartal auftretenden Infektionen der Eihäute, des Fruchtwassers, der Plazenta und des Kindes bezeichnet. Hierbei unterscheidet man nach aktueller Nomenklatur wie eingangs beschrieben zwischen maternalem Fieber und Triple I. Die klinischen Symptome bei Verdacht auf Triple I entsprechen im Wesentlichen denen einer unspezifischen Infektion mit Fieber über 38,0 °C, mütterlicher (> 100 SpM) und fetaler (> 160 SpM) Tachykardie sowie Leukozytose mit Linkverschiebung. Zusätzlich kann leukozytärer Fluor nachgewiesen werden [2]. Der Übergang in ein septisches Krankheitsbild mit übelriechendem Fluor, septischen Temperaturen, ggf. auch Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie und Thrombozytopenie kann mitunter rasch progredient verlaufen. Somit wurde hierauf in den SOPs im Untersuchungszeitraum sowie auch 2016 besonderes Augenmerk gelegt. Hinsichtlich des Managements gab es dabei keine Änderungen.

Zur rechtzeitigen Diagnosestellung erfolgt bei Frühgeburtsbestrebungen an der UFK Rostock obligat ein zervikovaginaler Abstrich bzw. ein Lochialabstrich vor Beginn einer Antibiotika-Therapie. Weiterhin sollten regelmäßige Kontrollen der Körpertemperatur und der Kreislaufparameter sowie des Blutbilds, der Elektrolyte, der Leberwerte, der Retentionswerte, der Gerinnung und ggf. die Entnahme einer Blutkultur erfolgen. Obligat sind außerdem regelmäßige CTG-Kontrollen zur Überwachung des Kindes.

Bei klinischen oder paraklinischen Hinweisen auf ein Triple I wird empfohlen, eine Antibiotika-Therapie mit Kombination von z.B. Breitbandpenicillinen, Gentamicin und Metronidazol zu beginnen und mindestens bis zum 5. postpartalen Tag fortzuführen, sodass ein möglichst großes Erregerspektrum erfasst wird. Zur Kontrolle der Wirksamkeit einer laufenden Antibiotika-Therapie ist ggf. eine Procalcitonin-Bestimmung durchzuführen. Zur Senkung der Körpertemperatur bei $>38,5$ °C sollte 1 g Paracetamol i.v. gegeben werden. Weiterhin besteht die Empfehlung zur Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin. Bei manifestem Amnioninfektionssyndrom und mütterlicher Gefährdung besteht die Indikation zur zeitnahen Entbindung unter antibiotischer Therapie [11].

In Anlehnung an die geltenden Empfehlungen der DGGG wäre bei unklarem GBS-Status von Schwangeren mit PROM vor 36+0 SSW eine ergänzende anorektale Abstrichentnahme zusätzlich zur Durchführung eines zervikovaginalen Abstrichs wünschenswert [11, 25]. Demnach sollte eine dahingehende Ergänzung der aktuell gültigen Kreißsaal-SOP der UFK Rostock erwogen werden.

4.2.2 Tokolyse im Wandel der Zeit

Seit Veröffentlichung eines Rote-Hand-Briefes der *Firma Boehringer Ingelheim* für kurzwirksame Beta-Agonisten/ Beta-2-Sympathomimetika (SABA = Short-Acting Beta-Agonists) aus dem Jahr 2013, in dem auf Anwendungseinschränkungen für geburtshilfliche Indikationen hingewiesen wird [26], hat sich das Tokolyse-Management an der UFK und in vielen anderen Kliniken deutschlandweit deutlich verändert. Grundlage hierfür waren Berichte über schwerwiegende und letale kardiovaskuläre Nebenwirkungen, einschließlich Myokardischämie und Lungenödem [26]. Pathophysiologisch kommt es dabei zu einer Verringerung der renalen Durchblutung und somit zu einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Diese bedingt wiederum die vermehrte Ausschüttung von Renin und Antidiuretischem Hormon (ADH), was eine vermehrte Rückresorption von Wasser zur Folge hat. Erstes klinisches Zeichen ist oft eine Oligurie [27].

Bolz et al. haben die Veränderung der tokolytischen Therapie 2014 in ihrem Artikel „Off-Label-Tokolyse – quo vadis?“, der Grundlage für die nachfolgenden Betrachtungen war, ausführlich aufgearbeitet [28].

Um bei Frühgeburtsbestrebungen das Gestationsalter zu verlängern, ist laut der *European Association of Perinatal Medicine* eine Tokolyse indiziert, wenn folgende Kriterien erfüllt sind [2, 29]:

- spontane vorzeitige Wehen: schmerhaft, palpabel, >30 Sekunden dauernd, mind. 4 Wehen/ 20 min und
- Verkürzung der funktionellen Zervixlänge und/ oder
- Muttermundseröffnung
- mind. 24 + 0 SSW, Einzelfallentscheidung ab 22 + 0 SSW

Weiterhin kommt, zusätzlich zur gemessenen Zervixlänge, dem Nachweis von Biomarkern (Fetales Fibronectin, Insulin-like growth factor binding protein-1 und Placentares α -Microglobulin-1) im zervikovaginalen Sekret eine immer größere Bedeutung für die Vorhersage möglicher Frühgeburtsbestrebungen innerhalb von 7 Tagen nach der Untersuchung zu [29]. Hierbei geht es darum, schwangere Frauen mit einem geringen Frühgeburtsrisiko innerhalb von 7 Tagen, welche keine Tokolyse benötigen, von Patientinnen mit einem hohen Frühgeburtsrisiko, die sowohl eine tokolytische Therapie als auch eine Lungenreifeinduktion benötigen, zu unterscheiden [2].

Kontraindikationen zur Tokolyse bestehen dagegen in folgenden Situationen [2, 28]:

- intrauterine Infektion
- nicht überlebensfähige Fehlbildung des Fetus und intrauteriner Fruchttod
- mütterliche und/oder kindliche Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung
- Gestationsalter $\leq 22+0$ SSW oder $\geq 34+0$ SSW

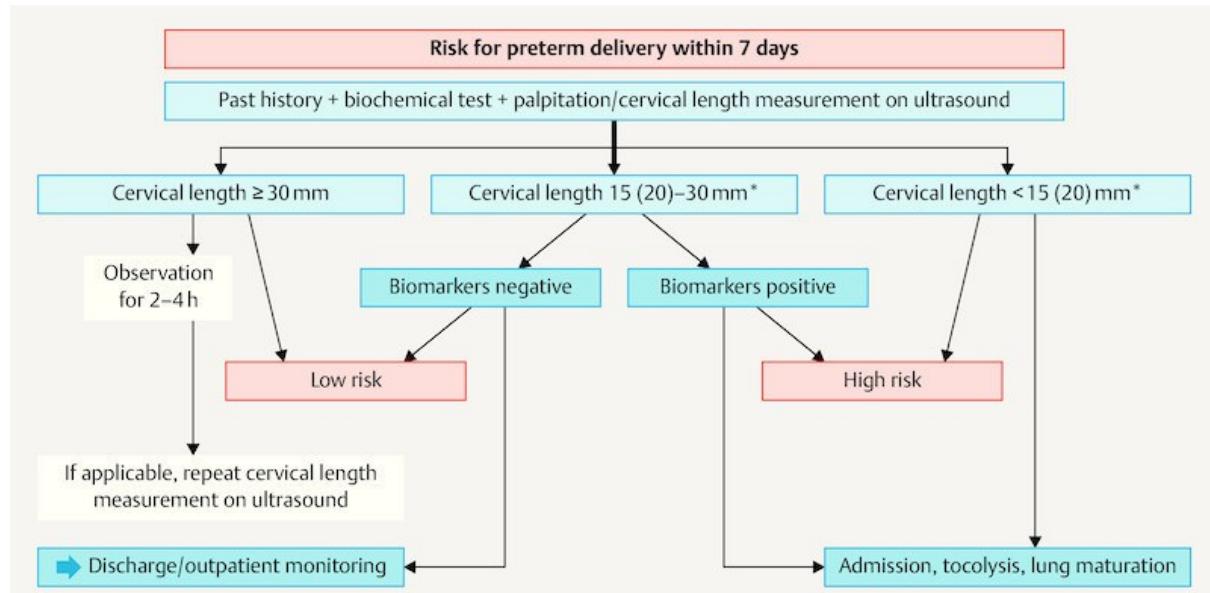


Abbildung 4.1: Möglicher Algorithmus für Handlungsempfehlungen bei regulären vorzeitigen Kontraktionen von 23+0 bis 33+6 SSW (nach Rath et al 2018) [30]

*Cut off 15-20 mm, unterschiedliche Empfehlungen [29, 31, 32]

Abbildung 4.1 zeigt einen Algorithmus zur Entscheidungsfindung hinsichtlich der Therapie bei regulären vorzeitigen Kontraktionen zwischen 23+0 und 33+6 SSW. Hierbei spielen bei einer Zervixlänge zwischen 15 (20) und 30 mm die zervikovaginal nachgewiesenen Biomarker eine entscheidende Rolle in der weiteren Therapieplanung [30].

Ziel der Tokolyse zwischen 23+0 und 33+6 SSW ist primär die Schwangerschaftsverlängerung um mindestens 48 h zur Durchführung der fetalen Lungenreifeinduktion und zum In-utero-Transfer in ein Perinatalzentrum sowie sekundär die Senkung der kindlichen Morbidität und Mortalität [2, 33]. Als Tokolytika stehen dabei die in Tab. 4.1 aufgeführten Medikamente zur Verfügung.

Tokolytika: Übersicht					
Stoffgruppe	Wirkstoff	Zulassung	NW	Gabe	Kosten
Betamimetika	Fenoterol	ja (48 h)	+++ Mutter ++ Fet	i.v./ oral	mittel
Oxytocin-Antagonisten	Atosiban	ja (48 h)	+ Mutter	i.v.	hoch
Kalzium-Antagonisten	Nifedipin	nein *	+ Mutter (+) Fet	oral	niedrig
NO-Donatoren	Nitroglycerin	nein *	++ Mutter	transdermal	niedrig
Prostaglandin-Synthesehemmer	Indometacin	nein *	+ Mutter ++ Fet	rektal/ oral	niedrig
Magnesium	Magnesiumsulfat	nein *	++ Mutter (Dosis)/ Fet	oral/ i.v.	mittel

Tabelle 4.1: Übersicht Tokolytika modifiziert nach Rath et al. 2018 [30] sowie Bolz et al. 2014 [28, 30]
* = Off-Label-Use

Von den oben genannten Medikamenten haben nur Fenoterol als Beta-2-Sympathomimetikum und Atosiban als Oxytocin-Antagonist eine Zulassung. In der klinischen Praxis werden weiterhin Kalziumantagonisten, Prostaglandinsynthese-Hemmer, NO-Donatoren und Magnesium zur Wehenhemmung im „Off-Label-Use“ angewendet. Das bedeutet, dass diese Arzneimittel außerhalb des beantragten und von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Gebrauchs hinsichtlich der jeweiligen Anwendungsgebiete verordnet werden. Dieses Verfahren erfordert eine gesonderte Aufklärung der Patientin, sowohl über die fehlende Zulassung, als auch darüber, dass unbekannte Risiken derzeit nicht auszuschließen sind [28].

Hinsichtlich der Wirksamkeit der o.g., im Off-Label-Use gebräuchlichen Medikamente gegenüber Placebo-Präparaten bzw. anderen Tokolytika ist die Datenlage bei NO-Donatoren beispielsweise uneinheitlich bzw. unzureichend. In aktuellen Richtlinien werden NO-Donatoren zur Tokolyse nicht aufgeführt bzw. nicht empfohlen [29, 31, 34]. Aufgrund des häufigen Auftretens von Kopfschmerzen als Nebenwirkung ist außerdem von einer geringen Patientenakzeptanz auszugehen [35].

Auch die tokolytische Wirkung von Magnesium gegenüber Placebos oder anderen Präparaten konnte nicht nachgewiesen werden und Magnesiumsulfat wird aktuell – außer in den USA – nicht mehr zur Tokolyse empfohlen [29, 30, 36].

Bei Indometacin zeigte sich im Vergleich zur Placebogabe eine uneinheitliche Datenlage. Im Vergleich zur Gabe von Beta-2-Sympathomimetika konnte jedoch eine bessere Wirksamkeit nachgewiesen werden. Die Gabe von Indometacin wird daher bis 32+0 SSW – teilweise mit Einschränkungen aufgrund des Nebenwirkungsprofils (siehe unten) – für 48 h empfohlen [29, 32, 34, 37].

Der große Vorteil der Kalziumantagonisten ist die einfache orale Anwendung. Weiterhin weisen Kalziumantagonisten wie Nifedipin eine hohe tokolytische Wirksamkeit – vergleichbar mit Fenoterol oder Atosiban – bei geringem maternalem und fetalen Nebenwirkungsprofil auf, sodass sie international als First-line-Tokolytika empfohlen werden [31, 37].

Eine Übersicht zu Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil und Kosten geben Tabelle 4.1 und 4.2.

Stoffgruppe	Wirksamkeit gegenüber Placebo	Wirksamkeit gegenüber anderem Tokolytikum
Betamimetika	nachgewiesen	nachgewiesen
Oxytocin-Antagonist	nachgewiesen	nachgewiesen
Kalzium-Antagonist	nicht untersucht	nachgewiesen
Magnesium	nicht nachgewiesen	nicht nachgewiesen
Indometacin	Datenlage uneinheitlich	nachgewiesen
NO-Donatoren	Datenlage nicht ausreichend	Datenlage uneinheitlich

Tabelle 4.2: Wirksamkeit gegenüber Placebo und anderen Tokolytika, modifiziert nach *Bolz et al.* 2014 [28, 30]

Weiterhin ist zu bedenken, dass auch die im Off-Label-Use gebräuchlichen Medikamente z.T. gravierende Nebenwirkungen aufweisen. Bei Therapiebeginn mit Nifedipin kann es beispielsweise – insbesondere bei vorbestehenden Herzerkrankungen – zu relevanten Hypotonien, sowie Kopfschmerzen und Reflextachykardie kommen [38]. Eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung zum Ausschluss kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie eine engmaschige Kreislaufüberwachung von Mutter und Kind sind daher obligat. Weiterhin sollten die Kombination mit SABA sowie eine Überwässerung vermieden und Nifedipin nicht länger als 7 Tage gegeben werden, da sich nach diesem Zeitraum entsprechend der Studienlage kein positiver Effekt mehr nachweisen lässt [28]. Indometacin dagegen weist ein sehr gutes maternales Nebenwirkungsprofil auf, erhöht jedoch beim Feten das Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli und darf daher nur vor 32+0 SSW und nicht länger als 72 h angewendet werden. Weiterhin zeigte sich in einigen Studien unter Indometacin-Therapie ein signifikant erhöhtes fetales Risiko für schwere Hirnblutungen, NEC und eine periventrikuläre Leukomalazie [39]. Diese Daten sind jedoch nur eingeschränkt valide, da die Gabe von Indometacin ohnehin auf sehr frühe SSW beschränkt ist und das Auftreten der o.g. kindlichen Komplikationen in diesem Gestationsalter somit per se erhöht ist im Vergleich zu Kindern mit einem höheren Gestationsalter. Auch die tokolytische Wirkung von Magnesium ist – wie bereits erwähnt – allgemein umstritten, es wird jedoch zur Eklampsieprophylaxe und Neuroprotektion des Feten weiterhin eingesetzt [2], [Anhang 7.5].

Während des Untersuchungszeitraumes von 2008 bis 2013 wurde bei der Mehrzahl der Patientinnen während des stationären Aufenthaltes in der UFK Rostock eine Tokolyse durchgeführt, im Schnitt über einen Zeitraum von 15,6 Tagen. Die maximale Tokolysedauer im Untersuchungszeitraum betrug 54 Tage. Bei 59 Frauen kam hier Fenoterol mit Magnesiumsulfat zum Einsatz, zum Teil auch deutlich länger als 48 h. Weiterhin wurde Magnesium i.v. sowie Atosiban verwendet. In Abhängigkeit von der klinischen Situation erfolgte ggf. eine Anpassung der Medikation.

Betrachtet man die Einzelfälle, in denen im vorliegenden Kollektiv ein Lungenödem unter Fenoterol-Therapie auftrat, so zeigt sich, dass das Auftreten eines Lungenödems nicht mit einem intrauterinen Fruchttod korrelierte. In beiden Fällen kamen die Kinder lebend zur Welt und wurden im Anschluss auf der neonatologischen Intensivstation betreut.

Entsprechend des o.g. Rote-Hand-Briefs vom September 2013 zu kurz wirksamen Beta-Agonisten für geburtshilfliche Indikationen ist eine Anwendung oraler, rektaler bzw. parenteraler SABA aktuell unzulässig und auch im Rahmen des Off-Label-Use nicht empfohlen [26]. Eine parenterale Gabe von SABA für maximal 48 h zur Wehenhemmung ist jedoch weiterhin möglich, um die Lungenreifeinduktion durchzuführen [40]. Für diesen Zeitraum besteht eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung, wobei die ausgeprägten maternalen Nebenwirkungen sowie die zeitweise Immobilisation der Patientin bei intravenöser Therapie bedacht werden sollten. Die aktuelle AWMF-Leitlinie zur Prävention und Therapie der Frühgeburt 2020 sowie die Guideline des *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE UK, NG 25) 2015 raten jedoch explizit von der Gabe parenteraler SABA ab [2, 31]. Eine sorgfältige Voruntersuchung sowie eine Überwachung der Patientin sind in jedem Fall obligat [29]. Bei vorbestehender Herzerkrankung der Schwangeren oder potentieller Gefährdung der Mutter oder des Feten im Falle einer Schwangerschaftsverlängerung sind SABA kontraindiziert. Das oral applizierte Clenbuterol sollte nicht mehr zur Tokolyse angewendet werden.

Die tokolytische Therapie bei Frühgeburtsbestrebungen, sowohl zulassungsgemäß als auch im Off-Label-Use, ist unter stationären Bedingungen weiterhin möglich, erfordert jedoch eine suffiziente Befunddokumentation, insbesondere der subjektiv und objektiv fortbestehenden Wehentätigkeit und der weiter drohenden Frühgeburt mit periodisch dokumentierten Messwerten (Tokogramm, Zervixlänge sonografisch und palpatorisch, Abstrichergebnisse usw.) [28]. An der UFK Rostock wird aktuell das in Abbildung 4.2 dargestellte medikamentöse Tokolysekonzept praktiziert.

Medikamentöses Tokolysekonzept für 24+0 – 34+0 SSW nach Bolz et al.

Fenoterol + Mg i.v. 48 h * (bei KI: Atosiban i.v. 48 h)

psychologische Mitbetreuung

↓

Persistierende Wehen → nein → Abwarten

↓

Nifedipin p.o. 7 d **

↓

Persistierende Wehen → nein → Abwarten

↓

Individualentscheid ***

* ggf. Durchführung der Lungenreifeinduktion

** Nifedipin – Off-Label-Use: Patientinnenaufklärung

*** z.B. Nifedipin weiter oder Nitroglycerin-Pflaster oder Indometacin (jeweils Off-Label-Use: Patientinnenaufklärung); Atosiban (bis zu drei Wiederholungen von je 48 h laut Fachinformation)

Abbildung 4.2: Tokolysekonzept an der UFK Rostock nach Bolz et al. 2014 [28]

Die Tokolyse bei Frühgeburtsbestrebungen und insbesondere beim frühen vorzeitigen Blasensprung sollte immer eine Individualentscheidung bleiben, bei der die mütterliche und fetale klinische Situation berücksichtigt und das Risiko-Nutzen-Verhältnis abgewogen werden sollte. Eine über 48 h hinausgehende Fenoterol-Tokolyse wird derzeit nicht empfohlen. Aktuelle Guidelines empfehlen sogar komplett auf die Gabe von Betamimetika zu verzichten [2, 30, 31]. Weitere Tokolytika stehen nach entsprechender Aufklärung der Patientin im Off-Label-Use zur Verfügung.

Rath et al. empfehlen Atosiban als zugelassenes Medikament sowie Nifedipin im Off-Label-Use hinsichtlich tokolytischer Effizienz, Nebenwirkungsprofil und Auswirkungen auf den Fetus. Weiterhin nennen sie Indometacin als potentes Tokolytikum bis 31+6 SSW, obwohl in der Literatur teilweise über kindliche Folgekomplikationen berichtet wird [30].

4.3 Erregerspektrum bei PPROM an der UFK Rostock im Vergleich

4.3.1 Erregerspektrum der drohenden Frühgeburt vs. PPROM

Grundsätzlich ist die Qualität einer mikrobiologischen Untersuchung abhängig von der Eignung des entnommenen Materials, der Qualität der Materialgewinnung, von Lagerung und Transport sowie der Einhaltung bestimmter Standards zur kulturellen Anzucht und Resistenztestung von Erregern im Labor. Abweichungen zwischen den Untersuchungen können außerdem bedingt sein, durch eine fortschreitende Verbesserung mikrobiologischer Methoden in den letzten Jahren und der daraus resultierenden erhöhten Sensitivität für den Nachweis bestimmter Erreger. Weiterhin spielt eine Rolle, dass bei drohender Frühgeburt sowie auch PPROM eine gezielte Erregersuche durchgeführt wird.

Als häufigste, mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko einhergehende Erreger nennen *Schneider et al.* *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* und *GBS* [41]. Weitere Autoren nennen außerdem *Chlamydia trachomatis* und *Trichomonas vaginalis* als häufige Erreger bei Frühgeburtsbestrebungen [42–45]. Bezüglich *Candida albicans* zeigen zahlreiche weltweite Fallstudien, dass mindestens 30 % aller unbehandelten Frauen zur Geburt betroffen sind [16].

Hegewald beschreibt 2009 das Erregerspektrum bei drohender Frühgeburt an der UFK und ermittelte dabei als häufigste Erreger *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *GBS*, *Anaerobier* (z.B. *Bacteroides spec.*) und *Enterococcus faecalis*.

Weitere nachgewiesene Erreger dieser Untersuchung waren - in absteigender Häufigkeit – *E. coli*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida glabrata*, *Ureaplasma urealyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Enterococcus galinarium*, *Citrobacter koseri*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Staphylococcus haemolyticus* und Streptokokken der Serogruppe A [10]. Insgesamt betrug die Häufigkeit eines Erreger nachweises bei Patientinnen, die mit drohender Frühgeburt stationär aufgenommen wurden in der o.g. Untersuchung 10,1 %. In 59 % der Fälle lag dabei eine Einzelinfektion vor, 41 % waren Mischbesiedlungen. Bei 28 % der Patientinnen konnten 2 Erreger, bei 9 % 3 Erreger und bei 4 % mehr als 4 Erreger nachgewiesen werden [10].

Das Keimspektrum bei PPROM variiert in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Blasensprungs. Vor 24+0 SSW konnten *E. coli* und Enterokokken als häufigste Erreger nachgewiesen werden und ab 24+0 SSW finden sich v.a. Streptokokken, *Klebsiella pneumoniae* und Enterokokken im Cervixabstrich [46]. *Krohn et al.* wiesen 1995 nach, dass der Nachweis von *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides species* und *Mycoplasma hominis* im Vaginalsekret am Ende des 2. Schwangerschaftstrimesters mit einem erhöhten Risiko für eine Infektion der Fruchthöhle einhergeht [47]. *Simhan et al.* konnten 2004 nachweisen, dass ein erhöhter vaginaler pH-Wert und der Nachweis von Neutrophilen stark assoziiert sind mit PPROM im frühen 3. Schwangerschaftstrimester [48]. *Brown et al.* zeigten 2018, dass eine vaginale Dysbiose – charakterisiert durch einen Mangel an *Lactobacillus spp.* – in 27 % der Fälle einem vorzeitigen Blasensprung voranging und auch nach dem Blasensprungpersistierte [49]. Durch den Einsatz von Erythromycin kam es zu einer weiteren Exazerbation der vaginalen Dysbiose, insbesondere wenn die Frauen im Vorfeld mit *Lactobacillus spp.* besiedelt waren. Die Verringerung von *Lactobacillus spp.* und *Sneathia spp.* in der vaginalen Mikroflora waren außerdem assoziiert mit dem Auftreten einer Funisitis – also der Entzündung des Bindegewebes der Nabelschnur – sowie der EOS des Neugeborenen [49].

Im vorliegenden Patienten-Kollektiv mit PPROM wurde bei 90,5 % der Schwangeren ein zervikovaginaler Abstrich durchgeführt. Hierbei konnten bei 70,1 % der Frauen pathogene Keime nachgewiesen werden. Die häufigsten nachgewiesenen Erreger waren fast zu gleichen Teilen *Gardnerella vaginalis*, *Anaerobier* (*Bacteroides spec.*), *Enterococcus faecalis*, *Ureaplasma urealyticum* und *Candida albicans* sowie GBS. Weitere nachgewiesene Erreger waren *E. coli*, *Mycoplasma hominis*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia trachomatis*, *Citrobacter freundii*, *Corynebacterium sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Sacheromyces cerevisiae*, *Staphylococcus epidermidis* und *Streptococcus pneumoniae*, wobei die 7 letztgenannten Erreger je nur einmal nachgewiesen wurden. Es können somit Übereinstimmungen mit früheren Untersuchungen nachgewiesen werden. Mischbesiedlungen traten in 37,3 % der Fälle auf.

Es zeigten sich zudem deutliche Übereinstimmungen zwischen dem Erregerspektrum bei PPROM und bei drohender Frühgeburt an der UFK Rostock [10]. Insgesamt erfolgte bei Patientinnen mit Frühgeburt an der UFK Rostock in 10,1 % und bei Patientinnen mit PPROM in 70,1 % der Fälle ein pathogener Keimnachweis. Mischbesiedlungen traten sowohl bei drohender Frühgeburt als auch bei PPROM an der UFK Rostock mit 41,0 % vs. 37,3 % etwa gleich häufig auf. Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren in beiden Untersuchungen, ebenso wie in vorangegangenen Studien *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spec.*, *Enterococcus faecalis* und *Candida albicans*. *Ureaplasma urealyticum* war bei Patientinnen mit PPROM etwas häufiger vertreten. GBS konnte relativ gesehen mit 29,6 % bei drohender Frühgeburt und 10,4 % bei PPROM in der vorliegenden Untersuchung seltener nachgewiesen werden. Einzelne Erreger (u.a. *Corynebacterium sp.*, *Streptococcus pneumoniae*) waren bei den Patientinnen mit drohender Frühgeburt nicht nachgewiesen worden, wohingegen wiederum andere Erreger (u.a. *Candida glabrata*, *Enterococcus galinarium*) bei den Schwangeren mit PPROM nicht nachgewiesen werden konnten.

Eine Übersicht über das Erregerspektrum bei Frühgeburt und PPROM an der UFK Rostock zeigt Tabelle 4.3.

	<u>Frühgeburt, n = 159 *</u> Hegewald 2009	<u>PPROM, n = 67 *</u>
<i>Gardnerella vaginalis</i>	32,7 % (52)	19,4 % (13)
<i>Bacteroides spec.</i>	21,4 % (34)	17,9 % (12)
<i>Enterococcus faecalis</i>	18,2 % (29)	17,9 % (12)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	4,4 % (7)	17,9 % (12)
<i>Candida albicans</i>	29,6 % (47)	16,4 % (11)
GBS	22,6 % (36)	10,4 % (7)
<i>E. coli</i>	9,4 % (15)	9,0 % (6)
<i>Mycoplasma hominis</i>	1,3 % (2)	3,0 % (2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,5 % (4)	3,0 % (2)
<i>Candida glabrata</i>	5,0 % (8)	0,0 % (0)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	6,9 % (11)	1,5 % (1)
<i>Citrobacter freundii</i>	0,0 % (0)	1,5 % (1)
<i>Citrobacter koseri</i>	0,6 % (1)	0,0 % (0)
<i>Corynebacterium sp.</i>	0,0 % (0)	1,5 % (1)
<i>Enteroc. gallinarium</i> (Gruppe D)	0,6 % (1)	0,0 % (0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,3 % (2)	1,5 % (1)
<i>Saccheromyces cerevisiae</i>	0,6 % (1)	1,5 % (1)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,0 % (0)	1,5 % (1)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0,6 % (1)	0,0 % (0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,0 % (0)	1,5 % (1)
Streptokokken Serogruppe A	0,6 % (1)	0,0 % (0)
Mischbesiedlungen	40,1 % (65)	33,7 % (25)

Tabelle 4.3: Vergleich Erregerspektrum bei drohender Frühgeburt und PPROM an der UFK Rostock

* relative Häufigkeit bezogen auf entnommene Abstriche mit positivem Erregernachweis; aufgrund von Mischbesiedlungen übersteigt die Fallzahl hier die Patientenzahl

Die vorliegende Untersuchung zeigt also, dass ein früher vorzeitiger Blasensprung – im Gegensatz zu Frühgeburtbestrebungen ohne Blasensprung und ohne klinische Zeichen einer Infektion – häufig mit einer pathogenen Keimbesiedlung vergesellschaftet ist und eine entsprechende kalkulierte und im Verlauf nach Antibiogramm angepasste antibiotische Behandlung somit obligat ist. In Anlehnung an frühere Studien wäre es zu erwägen, bei Risikopatientinnen (s. Kapitel 4.1) zusätzlich den vaginalen pH-Wert und die Neutrophilen-Zahl zu bestimmen sowie ggf. Probiotika zur Vermeidung einer vaginalen Dysbiose zu applizieren.

4.3.2 Kindliches vs. mütterliches Erregerspektrum bei PPROM

Das Erregerspektrum mit geburtshilflicher Relevanz ist vielfältig und umfasst Bakterien (E. coli, Enterobakterien), Viren (Hepatitis B und C, HIV, Cytomegalievirus) und Protozoen (Toxoplasma gandii). Die Chlamydia trachomatis-Infektion beispielsweise kann bei der nicht schwangeren Frau zu Salpingitis und Oophoritis bis hin zur Sterilität führen und kann bei der schwangeren Frau Fehlgeburten oder ein Amnioninfektionssyndrom auslösen [50]. Der Nachweis von GBS im Vaginalsekret führt zu einer geringgradig erhöhten Frühgeburtswahrscheinlichkeit. Die eigentliche Gefahr besteht jedoch für das Frühgeborene in der Entwicklung einer neonatalen Infektion oder Sepsis [51]. Derzeit wird daher ein Screening für Schwangere aus Risikogruppen empfohlen (Z. n. Neugeborenensepsis, Z. n. Frühgeburt, rezidivierende Infekte in der Schwangerschaft). Ureaplasma urealyticum wiederum konnte in Studien mit einem erhöhten Risiko für eine bronchopulmonale Dysplasie assoziiert werden [50, 52].

Das Erregerspektrum der Neugeborenensepsis ist insgesamt abhängig vom postnatalen Alter sowie den perinatalen Begleitumständen – beispielsweise einem vorzeitigen Blasensprung oder vorangegangener antibiotischer Behandlung von Mutter oder Kind. Erreger, die innerhalb der ersten 3 Lebenstage zur Infektion (EOS) führen, entstammen meist der mütterlichen Vaginal- bzw. Rektalflora [11].

Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g sind die dominierenden Erreger dabei in absteigender Reihenfolge E. coli, GBS und – deutlich seltener – Haemophilus influenzae, koagulase-negative Staphylokokken, Listerien, Candida, Enterobakterien und Anaerobier [53–55].

Bei Reifgeborenen hingegen sind GBS die häufigsten Erreger einer EOS [56]. Frühgeborene, deren Mütter präpartal länger als 2 Tage mit Antibiotika behandelt wurden, weisen häufiger Keime wie Enterobacter spp., Klebsiella spp., Pseudomonas spp. oder Ampicillin-resistente E. coli u.a. auf [57].

Erreger, die zu einem späteren Zeitpunkt zu einer Infektion führen (Late onset Sepsis, LOS) nutzen häufig Gefäßkatheter und Beatmungstuben als Eintrittspforte, sodass mit koagulase-negativen Staphylokokken, *Staphylococcus aureus* und Enterobakterien zu rechnen ist. Seltener sind Pilzinfektionen und sehr selten Virusinfektionen ursächlich für eine LOS [53, 54, 58].

Eine Zusammenfassung des Erregerspektrums bei EOS und LOS aus dem *German Neonatal Network* (GNN) 2009-2015 [53] zeigt Tabelle 4.4.

Erreger	Early onset Sepsis [%] n=129	Late onset Sepsis [%] n=1413
GBS	14,6	3,2
Andere Streptokokken	3,1	0,1
S. pneumoniae	0,8	0
E. coli	28,5	5,5
E. coli-MRGN*	7,7	1,3
S. aureus	5,4	13,3
MRSA**	0	0,9
Koag.-neg. Staphylokokken	24,7	66,1
Enterokokkus spp.	12,3	5,4
Vancomycin-res. Enterokokken	0	1,1
Klebsiella spp.	1,5	4,8
Klebsiella-MRGN	1,5	0,8
Enterobacter spp.	4,6	5,7
Serratia spp.	0	0,7
Proteus spp.	0	0,1
Pseudomonas spp.	0,8	0,9
Listeria	3,1	0
Candida	5,4	2,7
Andere	0	1,9

Tabelle 4.4: Erregerspektrum der EOS und LOS bei Frühgeborenen mit Geburtsgewicht < 1.500 g (German Neonatal Network, GNN 2009-2015; n= 12.894) [53]

In der vorliegenden Untersuchung wurden zur Erfassung eines repräsentativen Erregerspektrums der Frühgeborenen die Abstrichuntersuchungen von den Konjunktiven, vom äußeren Gehörgang, Rachen und Rektum sowie das entnommene Trachealsekret innerhalb der ersten 14 Lebenstage analysiert. Bei 78,2 % der Neugeborenen wurden Abstrichuntersuchungen durchgeführt, in 66,2 % der Fälle erfolgte dabei ein pathogener Keimnachweis. Von den 14 Frühgeborenen, die im Rahmen der allgemeinen Unreife innerhalb der ersten 3 Lebenstage verstarben, wurden in 9 Fällen keine Abstriche entnommen. Bei weiteren 10 Kindern mit einem Geburtsgewicht über 1100 g erfolgte ebenfalls keine Abstrichentnahme.

Vergleicht man das Erregerspektrum aus den Abstrichuntersuchungen der Frühgeborenen der Fallgruppe mit dem Erregerspektrum der primären mütterlichen zervikovaginalen Abstriche in der Fallgruppe, so wird deutlich, dass die meisten erfassten Erreger der Frühgeborenen auch im mütterlichen Erregerspektrum nachzuweisen sind. Es gibt allerdings deutliche Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung. Die häufig nachgewiesenen Keime im kindlichen Erregerspektrum *Enterococcus faecalis* (23,9 %) und *E. coli* (14,9 %) waren auch im mütterlichen Zervikalabstrich in vergleichbarer Häufigkeit zu erfassen – *Enterococcus faecalis* in 17,9 % und *E. coli* in 9,0 % der Fälle. Deutlich häufiger erfolgte in den Abstrichuntersuchungen der Frühgeborenen jedoch der Nachweis von *Staphylococcus epidermidis* (23,9 % vs. 1,5 %), *Staphylococcus aureus* (13,4 % vs. 3,0 %), *Staphylococcus haemolyticus* (10,4 % vs. 0,0%) und *Klebsiella pneumoniae* (22,4 % vs. 1,5 %). Zahlenmäßig häufig vertretene Erreger im mütterlichen Zervikalabstrich wie *Gardnerella vaginalis* (19,4 %), *Bacteroides spec.* (17,9 %), *Ureaplasma urealyticum* (17,9 %), *Candida albicans* (16,4 %) und GBS (10,4 %) waren in den kindlichen Abstrichen gar nicht oder nur in Einzelfällen nachweisbar. Einzelne Keime in den Abstrichuntersuchungen der Frühgeborenen (*Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter wolffii* und *Hämophilus influenzae*) waren neu im Vergleich zum mütterlichen Erregerspektrum.

Tabelle 4.5 zeigt eine vergleichende Zusammenfassung der Erregerspektren aus den primären mütterlichen zervikovaginalen Abstrichen sowie aller Abstrichuntersuchungen der Frühgeborenen aus der Fallgruppe.

	<u>Mütter PPROM</u> n=67 *	<u>Frühgeborene PPROM</u> n=67 *
Enterococcus faecalis	17,9 % (12)	23,9 % (16)
Staphylococcus epidermidis	1,5 % (1)	23,9 % (16)
Klebsiella pneumoniae	1,5 % (1)	22,4 % (15)
E. coli	9,0 % (6)	14,9 % (10)
Staphylococcus aureus	3,0 % (2)	13,4 % (9)
Staphylococcus haemolyticus	0,0 % (0)	10,4 % (7)
Enterobacter cloacae	0,0 % (0)	7,5 % (5)
Citrobacter freundii	1,5 % (1)	4,5 % (3)
Pseudomonas aeruginosa	0,0 % (0)	4,5 % (3)
Acinetobacter wolffii	0,0 % (0)	3,0 % (2)
Candida albicans	16,4 % (11)	3,0 % (2)
Hämophilus influenzae	0,0 % (0)	3,0 % (2)
Ureaplasma urealyticum	17,9 % (12)	3,0 % (2)
Sprosspilze	0,0 % (0)	1,5 % (1)
Streptococcus pneumoniae	1,5 % (1)	1,5 % (1)
Bacteroides spec.	17,9 % (12)	0,0 % (0)
Chlamydia trachomatis	1,5 % (1)	0,0 % (0)
Corynebacterium sp.	1,5 % (1)	0,0 % (0)
Gardnerella vaginalis	19,4 % (13)	0,0 % (0)
GBS	10,4 % (7)	0,0 % (0)
Mycoplasma hominis	3,0 % (2)	0,0 % (0)
Saccheromyces cerevisiae	1,5 % (1)	0,0 % (0)

Tabelle 4.5: Vergleich der Erregerspektren der mütterlichen zervikovaginalen Abstriche sowie der kindlichen Abstrichuntersuchungen in der Fallgruppe

* Aufgrund von Mischbesiedlungen übersteigt die Fallzahl hier die Anzahl der Abstrichuntersuchungen

Bei 10 der 45 Frühgeborenen mit positivem Erregernachweis in den durchgeführten Abstrichuntersuchungen bzw. der entnommenen Blutkultur zeigten sich Übereinstimmungen mit den mütterlichen zervikovaginalen Abstrichen, wobei nicht alle, sondern nur einzelne Erreger sowohl im mütterlichen als auch im kindlichen Abstrich nachzuweisen waren.

Die Ergebnisse korrelieren mit dem im GNN erfassten Erregerspektrum für die EOS, es zeigen sich jedoch Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung des Erregernachweises. In beiden Untersuchungen konnten koagulase-negative Staphylokokken (z.B. *Staphylococcus epidermidis*) mit 23,9 % bei PPROM und 24,7 % bei EOS etwa gleich häufig nachgewiesen werden. Da koagulase-negative Staphylokokken jedoch regelrecht Haut und Schleimhaut des Menschen besiedeln, ist eine Kontamination während der Abstrichentnahme nicht ausgeschlossen. Der bei den Frühgeborenen nach PPROM häufig nachgewiesene Erreger *Enterococcus faecalis* (23,9 %) war als Erreger bei EOS laut GNN nur in 12,3 % nachweisbar. Auch *Klebsiella pneumoniae* war nach PPROM deutlich häufiger nachzuweisen als bei EOS laut GNN (22,4 % vs. 1,5 %). *E. coli* hingegen war als Erreger bei EOS deutlich häufiger vertreten als nach PPROM (14,9 % vs. 28,5 %). GBS wurde im Erregerspektrum der Neugeborenen nach PPROM nicht nachgewiesen, bei EOS laut GNN jedoch in 14,6 % der Fälle.

Insgesamt wurde bei 22 Schwangeren, die durch Sectio caesarea entbunden wurden, intraoperativ ein intracavitärer Abstrich durchgeführt; bei 62 Entbindungen via Sectio caesarea in der Fallgruppe sind das 35,5 %. Die Hälfte dieser Abstrichuntersuchungen blieb steril. Lediglich in einem Fall konnte *Streptococcus pneumoniae* im mütterlichen zervikovaginalen Primärabstrich und intracavitär nachgewiesen werden. Weiterhin wurde der gleiche Erreger auch im Abstrich vom äußeren Gehörgang des Neugeborenen sowie aus dessen Blutkultur nachgewiesen.

Abschließend bleibt zu sagen, dass mit der Eröffnung der Fruchthöhle beim Blasensprung ein nicht unerhebliches Risiko für das ungeborene Kind besteht, auch wenn dies an der UFK Rostock im Untersuchungszeitraum aus infektiologischer Sicht nur in Einzelfällen nachgewiesen werden konnte. Bei insgesamt geringen Fallzahlen, sollte jedoch von einer Verallgemeinerung dieser Ergebnisse Abstand genommen werden.

Für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g und komplikationsbedingtem langem Krankenhausaufenthalt ist laut der Mitteilung der *Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO)* eine wöchentliche Abstrichentnahme von Haut und Schleimhaut (Nasenvorhof, Anus und Trachealsekret bei beatmeten Frühgeborenen) zum mikrobiologischen Monitoring und insbesondere zur Prävention der Candida-Infektion empfohlen. Bei einliegendem Harnwegskatheter sollten zudem wöchentlich Urin-Kulturen entnommen werden [25]. Zusätzlich sollte die konsequente Durchführung eines intracavitären Abstrichs bei Sectio caesarea im Rahmen eines PROM diskutiert werden.

4.3.3 Antibiotika-Therapie bei PPROM

An der UFK Rostock wurde im Untersuchungszeitraum entsprechend der geltenden SOP jede Patientin mit drohender Frühgeburt, so auch mit PPROM, mit 3 x 2 g Mezlocillin (Baypen ®) über 3 Tage behandelt [10]. *Hegewald* konnte jedoch 2009 nachweisen, dass nur bei 10,1 % aller Patientinnen eine Infektion vorlag, sodass annähernd 90 % der Schwangeren eine unnötige Antibiotikatherapie erhielten und zusätzlich für die Klinik entsprechend unnötige Kosten entstanden. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass nur wenige Erreger auf Mezlocillin empfindlich sind. Tabelle 4.6 zeigt eine Aufstellung der bei PPROM verwendeten Antibiotika sowie die entsprechende Erregersensibilität, modifiziert nach *Hegewald* [10].

	% sensible Erreger					
<u>Antibiotikum</u>	<u>E. faecalis</u>	<u>E. faecium</u>	<u>E. coli</u>	<u>K. pneum.</u>	<u>S. aureus</u>	<u>GBS</u>
Tazobac ®	100	20	72	80	100	100
Amoxicillin	100	20	61	0	33	100
Ampicillin/ Sulbactam	100	20	61	60	100	100
Mezlocillin	97	20	62	50	50	100
Cefuroxim	-	-	100	100	100	100
Cefotiam	-	-	100	100	100	100
Clindamycin	0	0	-	-	100	86
Gentamicin	-	-	94	100	100	0

Tabelle 4.6: Antibiotikaempfindlichkeit der Erreger bei Frühgeburtlichkeit/ PPROM, modifiziert nach Hegewald 2009 [10]

Patientinnen mit PPROM wiesen im Vergleich zu den Patientinnen mit drohender Frühgeburt in 70,1 % der durchgeführten Abstriche einen positiven Erreger nachweis auf und wurden an der UFK Rostock im Untersuchungszeitraum ebenfalls mehrheitlich mit Mezlocillin behandelt. Weiterhin kamen aufgrund vorbestehender ambulanter oder stationär durchgeführter Abstrichbefunde und Antbiogramme sowie im Rahmen einer klinischen oder paraklinischen Infektexazerbation bei 28,6 % der Schwangeren Metronidazol sowie bei 17,1 % Cefuroxim zum Einsatz. Das laut SOP der UFK Rostock im Untersuchungszeitraum empfohlene Ampicillin wurde nur in 8,6 % der Fälle eingesetzt, hier in Kombination mit Sulbactam. In absteigender Häufigkeit wurden außerdem Cefotiam, Clindamycin, Gentamicin, Amoxicillin und Pipiracillin/Tazobactam, zum Teil auch in Kombination, zur Eskalationstherapie verwendet. Bei 4 Schwangeren erfolgte aufgrund der individuellen Umstände trotz der bestehenden Empfehlungen keine Antibiotikatherapie.

In den SOP vom Juni 2016 wird im Gegensatz zu früheren Arbeitsanweisungen generell bei VBS vor 38+0 SSW eine kombinierte kalkulierte Antibiotika-Therapie mit Ampicillin und Metronidazol empfohlen. Eine Hinzunahme von Clavulansäure sollte vermieden werden, um das Risiko einer NEC des Kindes nicht zu erhöhen [21].

Die vorliegende Untersuchung bestätigt vorbestehende Publikationen dahingehend, dass aszendierende zervikovaginale Infektionen als eine der Hauptursachen und damit Risikofaktoren für einen PPROM angesehen werden können. Eine kalkulierte Antibiotikatherapie ist daher entsprechend der aktuellen SOP der UFK Rostock in jedem Fall durchzuführen. Dabei ist der Einsatz von Ampicillin zu empfehlen, da die häufig nachgewiesenen Erreger *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* und GBS hierauf sensibel reagieren. Eine ergänzende Therapie mit Clindamycin oder alternativ Metronidazol ist zur Behandlung der bakteriellen Vaginose, ausgelöst durch *Gardnerella vaginalis* als am häufigsten nachgewiesenen Keim in der vorliegenden Untersuchung, sowie zur Behandlung der Anaerobier-Infektion, z.B. durch *Bacteroides spec.*, unerlässlich [2, 10]. Generell sollte eine symptomatische bakterielle Vaginose immer behandelt werden [2].

Aufgrund der bereits erwähnten Assoziation zwischen *Ureaplasma urealyticum* – welches in der vorliegenden Untersuchung fast genauso häufig nachgewiesen wurde wie *Gardnerella vaginalis* – und der bronchopulmonalen Dysplasie beim Neugeborenen, ist eine gezielte antibiotische Behandlung, beispielsweise mit Roxithromycin, bei Nachweis dieses Keims zu empfehlen. Die bakterielle Besiedlung mit *Candida albicans* ist mit Clotrimazol lokal gut zu behandeln [10]. Bei Anstieg der paraklinischen Infektparameter oder Verschlechterung der klinischen Situation sollte umgehend eine Eskalation der Therapie entsprechend des vorliegenden Antibiogramms erfolgen.

4.4 Fetal outcome

4.4.1 Frühmortalität und Frühgeburtskomplikationen im nationalen und internationalen Vergleich

Die Frühgeburtenrate liegt seit Jahren in Deutschland unverändert zwischen 7 und 9 % [41, 59] sowie international bei etwa 10 % [41] mit diskret steigender Tendenz. Ein vorzeitiger Blasensprung tritt in etwa 10 % aller Schwangerschaften auf, in 0,4 % der Fälle vor der 37. SSW [1, 4]. In jedem Fall ist die Morbidität und Mortalität des Kindes abhängig vom Gestationsalter zum Geburtszeitpunkt. 2014 konnte für die Bundesrepublik Deutschland dabei eine Gesamt mortalität von 71,88 % in der 22. SSW nachgewiesen werden, welche sich bis zur 28. SSW auf 3,16 % reduziert hatte (Tab. 4.7).

	22 SSW %	23 SSW %	24 SSW %	25 SSW %	26 SSW %	27 SSW %	28 SSW %
2014							
männlich	58,75	52,96	56,33	56,74	55,81	54,91	54,21
davon Verstorbene	77,66	44,16	21,96	12,84	8,58	4,11	4,05
weiblich	41,25	46,77	43,67	43,26	44,19	45,09	45,79
davon Verstorbene	63,64	33,91	19,33	11,83	5,88	3,70	2,11
nicht bestimmbar		0,27					
davon Verstorbene		0,00					
Gesamt	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
davon Verstorbene	71,88	39,25	20,82	12,40	7,39	3,93	3,16
2013							
männlich	61,06	53,45	54,10	51,76	54,51	51,89	54,19
davon Verstorbene	79,71	54,42	22,40	16,27	9,88	5,92	3,29
weiblich	38,94	46,55	45,90	48,24	45,49	48,11	45,81
davon Verstorbene	77,27	46,09	21,19	14,92	8,58	4,18	2,29
nicht bestimmbar							
davon Verstorbene							
Gesamt	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
davon Verstorbene	78,76	50,55	21,84	15,62	9,29	5,08	2,83

Tabelle 4.7: Bundesauswertung Neonatologie des AQUA-Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH für das Jahr 2013 und 2014 [60, 61]

Selbstverständlich spielt auch das Geburtsgewicht für die Prognose der Frühgeborenen eine entscheidende Rolle. Während bei einem Geburtsgewicht von 400 – 500 g die Überlebenswahrscheinlichkeit bei unter 10,0 % liegt, steigt sie bei einem Gewicht von 500 – 600 g auf bis zu 49,0 % [62]. *Tyson et al.* berichten 2008 zudem über zwei weitere Faktoren, die bei extremer Frühgeburtlichkeit zwischen der 22. und 25. SSW einen positiven Einfluss auf das Überleben sowie die neurologische Entwicklung haben. So zeigte sich, dass - zusätzlich zum Gestationsalter und Geburtsgewicht - das weibliche Geschlecht, Einlingsschwangerschaften sowie die pränatale Gabe von Kortikosteroiden das Sterblichkeitsrisiko insgesamt sowie das Risiko für eine schwerwiegende oder leichte neurologische Entwicklungsbeeinträchtigung reduzieren [62].

Hinsichtlich der Komplikationen bei Frühgeburtlichkeit ist in den letzten Jahren bundesweit kein wesentlicher Rückgang zu verzeichnen (Abb. 4.3) und alle Komplikationen sind mit ungünstigen kurz- oder langfristigen Folgen assoziiert [63]. Während die klinischen Risikofaktoren bereits hinreichend in epidemiologischen Studien geklärt worden sind, bleibt die Pathophysiologie vieler Komplikationen ungeklärt und ist Gegenstand aktueller Forschung.

Göpel et al. [63] beschreiben hierbei früh und spät auftretende Komplikationen. Zu den früh auftretenden Komplikationen zählen beispielsweise die Hirnblutung oder Operationen aufgrund einer NEC oder einer fokalen intestinalen Perforation (FIP). Diese sind sowohl mit einer erhöhten Mortalität als auch mit einer erhöhten langfristigen Behinderungsrate assoziiert. Spät auftretende Komplikationen sind laut dieser Untersuchung z.B. die Frühgeborenenretinopathie (Retinopathy of Prematurity, ROP) sowie die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) [63, 64]. Letztere entspricht einer mehr als 28 Tage andauernden Sauerstoffsupplementation ($\text{FiO}_2 > 0,21 > 12\text{h/d}$) und wird entsprechend des Sauerstoffbedarfs des Frühgeborenen zum Zeitpunkt eines korrigierten Gestationsalters von 36+0 SSW in eine leichte (keine Sauerstoffsupplementation), milde ($\text{FiO}_2 0,22 - 0,3$) und schwere Verlaufsform ($\text{FiO}_2 > 0,3$ und/oder Beatmung/CPAP notwendig) unterschieden [65, 66]. Die ROP sowie auch die BPD sind im Gegensatz zu den frühen Komplikationen allenfalls mit einer gering erhöhten Letalität, jedoch mit einem deutlich erhöhten Risiko für langfristige Komplikationen vergesellschaftet [63, 64].

Eine wesentliche Rolle spielen dabei Faktoren, die sowohl Einfluss auf das Auftreten einer bestimmten Komplikation haben, als auch auf das Langzeitoutcome der Frühgeborenen, sogenannte „Confounder“. Beispielsweise sind Frühgeborene mit schweren Komplikationen häufig besonders unreif, haben also ein geringes Gestationsalter, und weiterhin haben besonders unreife Frühgeborene ein höheres Risiko zu versterben bzw. langfristig schwere Behinderungen zu entwickeln. Confounder, wie beispielsweise das Gestationsalter, erschweren also die Abschätzung der Bedeutung einer bestimmten Komplikation [63].

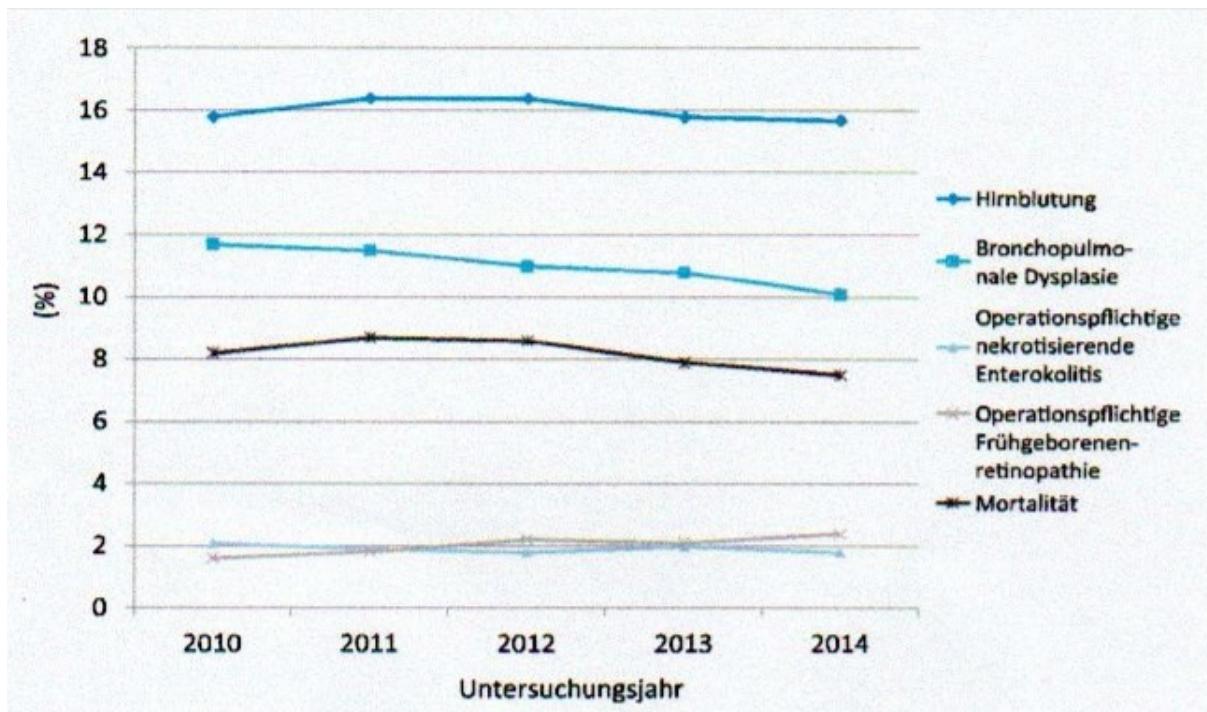


Abbildung 4.3: Komplikationsrate Frühgeborene 2010 – 2014 nach Göpel *et al.* (nach der Bundesauswertung Neonatologie des AQUA-Instituts zum Erfassungsjahr 2010 bis 2014) [60, 61, 63, 67–69]

Auch steigen die Letalität und das Risiko für eine langfristige Behinderung mit der Anzahl der Komplikationen. So analysierten Schmidt *et al.* das 5-Jahres-Outcome für Frühgeborene hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen. Hierbei zeigte sich, dass Kinder mit einer BPD, einer Hirnblutung Grad III oder IV, einer periventrikulären Leukomalazie oder einer operationspflichtigen ROP ein doppelt so hohes Risiko hatten, nach 5 Jahren zu versterben bzw. eine langfristige Behinderung zu entwickeln wie Kinder ohne Komplikationen (22,9 % vs. 11,2 %) [70].

Für Frühgeborene mit 2 stattgehabten Komplikationen war das Risiko für ein ungünstiges Outcome auf 43,9 % erhöht und von den Kindern, die alle 3 Komplikationen erlitten hatten, waren nach 5 Jahren 61,5 % verstorben oder behindert [70]. Eine niedrige Komplikationsrate sollte somit immer ein primäres neonatologisches Therapieziel sein.

Im untersuchten Kollektiv wurde ein Großteil der Frühgeborenen zwischen 26+0 und 30+0 SSW geboren. 10,3 % der frühgeborenen Kinder kamen vor 24+0 SSW und ebenfalls 10,3 % zwischen 24+0 und 26+0 SSW auf die Welt. Lediglich in 2 Fällen konnte die Schwangerschaft bis über 30+0 SSW hinaus verlängert werden.

Hinsichtlich des Geburtsgewichts waren 42,5 % der Neugeborenen zwischen 1000 und 1500 g schwer. Etwa 20 % der Frühgeborenen zeigten ein Geburtsgewicht von 500 bis 750 g und etwa 30 % von 750 bis 1000 g. Lediglich ein frühgeborenes Kind wog zur Geburt weniger als 500 g und 5 Kinder mehr als 1500 g.

Untersucht wurde weiterhin das Auftreten *peri- und postnataler Komplikationen*. Im Rahmen der allgemeinen Unreife zeigten dabei 83,9 % der frühgeborenen Kinder ein Atemnotsyndrom und 78,2 % ein Apnoe-Bradykardie-Syndrom. 26,4 % der Frühgeborenen entwickelten im Verlauf eine bronchopulmonale Dysplasie. Eine Pneumonie als sekundäre Komplikation trat mit 6,9 % selten auf. In 58,6 % der Fälle konnte anhand der Plazentahistologie ein Amnioninfektionssyndrom nachgewiesen werden. 6,9 % der Neugeborenen entwickelten eine EOS, 10,3 % eine LOS und 9,2 % eine NEC. Hirnblutungen traten bei 27,6 % der frühgeborenen Kinder auf. Ein einzelnes Kind entwickelte eine Meningitis (Tab. 4.8).

Laut deutscher Bundesauswertung Neonatologie des AQUA-Instituts für die Erfassungsjahre 2010 bis 2014 zeigte sich, dass bundesweit eine BPD in 12,8 % der Fälle auftrat und eine Hirnblutung bei 18,5 % der Frühgeborenen nachgewiesen werden konnte. Eine EOS trat bei 9,6 % der frühgeborenen Kinder auf und eine LOS bei 15,4 %. 4,1 % der Neugeborenen entwickelten eine Pneumonie und 3,6 % eine NEC [60, 61, 67–69] (Tab. 4.8).

<u>Komplikation</u> <u>laut Bundes- Auswertung</u>	<u>Gestationsalter in SSW</u>					<u>Gesamt</u> <u>N=36407</u>
	< 24+0	24 – 26	26 – 28	28 – 30	> 30+0	
	n=4958	n=6381	n=9401	n=11123	n=4544	
Verstorben	39,3 % 1949	12,1 % 770	4,3 % 406	1,8 % 209	1,0 % 46	9,2 % 3380
BPD	30,6 % 1517	26,1 % 1665	11,4 % 1076	3,7 % 409	1,1 % 46	12,8 % 4667
Hirnblutung *	42,8 % 1571	28,9 % 1706	19,1 % 1717	9,6 % 1036	5,2 % 230	18,5 % 6260
EOS	15,8 % 783	13,7 % 875	10,1 % 945	6,5 % 725	4,0 % 180	9,6 % 3508
LOS	26,8 % 1327	24,9 % 1589	14,4 % 1352	9,1 % 1013	7,0 % 318	15,4 % 5599
Pneumonie	7,3 % 364	7,1 % 453	3,6 % 337	2,3 % 259	1,9 % 85	4,1 % 1498
NEC	8,7 % 431	5,8 % 371	2,9 % 277	1,6 % 175	1,1 % 48	3,6 % 1302
<u>Komplikation</u> <u>nach PPROM</u> <u>an der UFK</u>	<u>Gestationsalter in SSW</u>					<u>Gesamt</u> ** <u>N=87</u>
	< 24+0	24 – 26	26 – 28	28 – 30	> 30+0	
	n=9	n=9	n=30	n=37	n=2	
Frühmortalität	66,7 % 6	55,6 % 5	6,7 % 2	2,7 % 1	0,0 % 0	16,1 % 14
BPD	33,3 % 3	22,2 % 2	43,3 % 13	13,5 % 5	0,0 % 0	26,4 % 23 (F=7)
Hirnblutung	55,6 % 5	11,1 % 1	40,0 % 12	16,2 % 6	0,0 % 0	27,6 % 24 (F=8)
EOS	11,1 % 1	0,0 % 0	0,0 % 0	13,5 5 5	0,0 % 0	6,9 % 6 (F=8)
LOS	11,1 % 1	11,1 % 1	16,7 % 5	5,4 % 2	0,0 % 0	10,3 % 9 (F=8)
Pneumonie	0,0 % 0	11,1 % 1	16,7 % 5	0,0 % 0	0,0 % 0	6,9 % 6 (F=8)
NEC	22,2 % 2	11,1 % 1	10,0 % 3	5,4 % 2	0,0 % 0	9,2 % 8 (F=8)

Tabelle 4.8: Peri- und postnatale Komplikationen bei Frühgeborenen laut Bundesauswertung des AQUA-Instituts (2010-2014) im Vergleich zu Frühgeborenen nach PPROM an der UFK Rostock (2008-2013) [60, 61, 67–69]

* Häufigkeiten beziehen sich auf die durchgeführten sonografischen Untersuchungen des Schädelns

** F = fehlende Angaben (innerhalb der ersten 3 Lebentage verstorben/ keine Angaben zu Komplikationen)

Tabelle 4.8 zeigt eine Zusammenfassung der aufgetretenen Häufigkeiten peri- und postnataler Komplikationen der Frühgeborenen in der Fallgruppe nach PPROM im Vergleich zur deutschen Bundesauswertung Neonatologie des AQUA-Instituts für die Erfassungsjahre 2010 bis 2014 aufgeschlüsselt nach Gestationsalter.

Gemessen am Bundesdurchschnitt zeigte sich im Untersuchungskollektiv somit eine vergleichsweise hohe Inzidenz der BPD (26,4 % vs. 12,8 %), der Entwicklung einer Hirnblutung (27,6 % vs. 18,5 % GNN) sowie der NEC (9,2 % vs. 3,6 %) bei vergleichbarem Gestationsalter. Septische Komplikationen traten hingegen bei den Frühgeborenen nach PPROM seltener auf (EOS 6,9 % vs. 9,6 % und LOS 10,3 % vs. 15,4 %). Eine Pneumonie konnte in ähnlicher Häufigkeit nachgewiesen werden.

Bedingt durch das vorbeschriebene geringe Gestationsalter in Kombination mit peri- und postnatalen Komplikationen verstarben im untersuchten Kollektiv insgesamt 14 Kinder innerhalb der ersten 3 Lebenstage. Die Frühmortalität im Untersuchungskollektiv betrug somit insgesamt 16,1 %, wobei 6 der verstorbenen Kinder weniger als 24+0 SSW alt waren und 5 zwischen 24+0 und 26+0 SSW. Nur 3 der verstorbenen Frühgeborenen waren älter als 28+0 SSW. Die Mortalität im Untersuchungskollektiv ist somit im Vergleich zur Bundesauswertung des AQUA-Instituts insgesamt etwas erhöht (16,1 % vs. 9,2 %), liegt jedoch im Bundesdurchschnitt für Frühgeborene zwischen der 24. und 25. SSW (Tab. 4.7 und 4.8).

Die vergleichsweise hohe Komplikationshäufigkeit und erhöhte Mortalität bei Neugeborenen nach PPROM in der Fallgruppe ist bedingt durch das sehr spezielle Patientenkollektiv sowie die insgesamt geringen Fallzahlen und sollte daher differenziert betrachtet und nicht verallgemeinert werden. Vergleicht man in den Jahrgängen 2010 bis 2014 die Komplikationen bei Frühgeborenen bis 31+0 SSW in der Klinik für Neonatologie am Klinikum Südstadt Rostock (KSR) insgesamt [71–75] mit der Bundesauswertung laut AQUA-Institut, so zeigt sich am KSR eine geringere Mortalität (6,9 % vs. 9,2 %), eine vergleichbare Inzidenz der BPD (11,4 % vs. 12,9 %) sowie eine deutlich geringere Rate an Hirnblutungen (9,0 % vs. 18,5%). Auch sekundäre Komplikationen wie die EOS (1,2 %), die LOS (1,0%), die Pneumonie (2,3%) sowie die NEC (2,1 %) traten am KSR weniger häufig auf.

Somit ist der PPROM am KSR als entscheidender Faktor für das vermehrte Auftreten peri- und postnataler Komplikationen anzusehen. Eine verallgemeinernde Aussage ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen im Untersuchungskollektiv nicht zu treffen.

4.4.2 Abstrichmanagement und Erregerspektrum

Es zeigte sich, dass im Untersuchungskollektiv in 78,2 % der Fälle eine Abstrichuntersuchung bei den Frühgeborenen der Fallgruppe entnommen wurde. Bei 19,5 % der Frühgeborenen wurde ein Konjunktivalabstrich durchgeführt, bei 42,5 % ein Abstrich vom äußeren Gehörgang, bei 50,6 % vom Rachen, bei 21,8 % wurde Trachealsekret entnommen und bei 36,8 % ein Rektalabstrich durchgeführt. Bei 66,2 % dieser durchgeführten Abstriche konnten pathogene Keime nachgewiesen werden.

Ein pathogener Keimnachweis erfolgte bei den durchgeführten Konjunktivalabstrichen in 64,7 % der Fälle, bei den Abstrichen vom äußeren Gehörgang in 21,6 %, vom Rachen in 68,2 %, beim entnommen Trachealsekret in 42,1 % und bei den Rektalabstrichen in 31,2 % der Fälle.

Die häufigsten nachgewiesenen Keime waren dabei *Enterococcus faecalis* (23,9 %), *Staphylococcus epidermidis* (23,9 %), *Klebsiella pneumoniae* (22,4 %), *E. coli* (14,9 %), *Staphylococcus aureus* (13,4 %), *Staphylococcus haemolyticus* (10,4%) und *Enterobacter cloacae* (7,5 %). Eine Gesamtdarstellung der erfassten Erreger aus allen Abstrichuntersuchungen mit pathogenem Keimnachweis zeigt Abbildung 4.4.

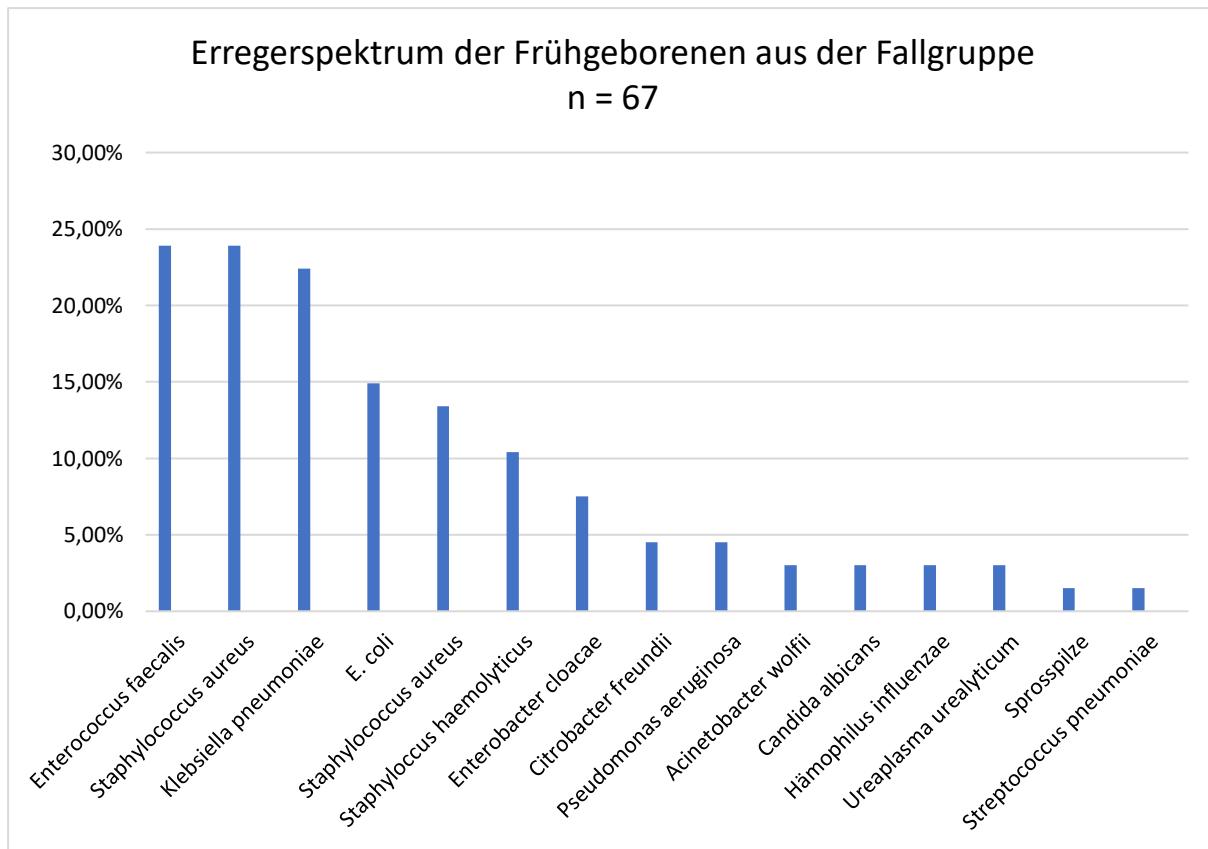


Abbildung 4.4: Erregerspektrum der Frühgeborenen der Fallgruppe aus allen Abstrichen mit pathogenem Keimnachweis

Die Mütter der 14 verstorbenen Frühgeborenen zeigten in 5 Fällen ein manifestes Triple I, in 2 Fällen einen Keimnachweis im intracavitären Abstrich und je ein frühgeborenes Kind hatte einen Keimnachweis in anderen Abstrichuntersuchungen bzw. eine positive Blutkultur. Bei den Müttern von 12 Frühgeborenen erfolgte jedoch kein intracavitärer Abstrich und bei der Hälfte der Kinder wurde weder eine Blutkultur entnommen noch eine Abstrichuntersuchung durchgeführt, was a.e. der sehr kurzen Lebensdauer zu schulden ist.

Da bei fast 60 % der Frühgeborenen mütterlicherseits histologisch ein Triple I festgestellt wurde, ist zu diskutieren, ob die vergleichsweise hohen Inzidenzzahlen der zuvor genannten Komplikationen (BPD, Hirnblutung) damit in Zusammenhang stehen.

Möglicherweise wäre eine anorektale Abstrichentnahme bei Schwangeren mit PPROM und unklarem GBS-Status [11, 25] sowie eine kontinuierliche intracavitäre Abstrichentnahme bei PPROM mit Entbindung via Sectio caesarea in Kombination mit dem mikrobiologischen Monitoring der Frühgeborenen entsprechend der KRINKO-Empfehlungen (wöchentliche Abstriche des Nasenvorhofs/Rachens, Anus oder Trachealsekret bei intubierten Kindern [25]) zielführend bei der Differenzierung aufsteigender vs. nosokomialer Infektionen und somit hilfreich bei der Therapieoptimierung.

5 Schlussfolgerung und Methodenkritik

Aufgrund der retrospektiven Datenerfassung aus medizinischen Akten mit z. T. handschriftlichen Einträgen (Anamnesebögen, Patientenkurven, Mütterpässe usw.) und nur teilweise elektronisch erfassten Daten war eine lückenlose Datenerhebung in einigen Fällen nicht möglich. Teilweise lagen Abstrichbefunde – insbesondere ambulante Vorbefunde – nicht oder nur unvollständig vor. Ich habe mich daher bei der statistischen Auswertung auf die Daten beschränkt, die in beiden Patientenkollektiven weitgehend vollständig erfasst waren. Auch die Untersucherabhängigkeit spielte bei einigen Parametern eine große Rolle (z.B. Zervixlänge, Fruchtwassermenge usw.), sodass diese Parameter ebenfalls nicht statistisch ausgewertet wurden.

Eine große Stärke dieser Arbeit ist hingegen das sehr spezielle Patientenkollektiv in der Fallgruppe mit einem Blasensprung vor 30+0 SSW und die damit einhergehenden spezifischen Aussagen. Weiterhin ist auch die vernetzte Untersuchung von Schwangeren und Frühgeborenen als Stärke anzusehen.

Es konnte in dieser Untersuchung gezeigt werden, dass Multiparität, Geminigravidität und vorangegangene vaginale Operationen (Abruptio, Kürettage, Konisation) an der UFK Rostock als Risikofaktoren für einen PPROM angesehen werden können. Dabei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe, also den am Termin entbindenden Frauen. Das Management bei PPROM hat sich insbesondere im Hinblick auf die tokolytische Therapie verändert. Eine antibiotische Therapie ist jedoch weiterhin obligat.

Beim Fetal outcome zeigte sich eine zum Bundesdurchschnitt gering erhöhte Frühmortalität bei im Vergleich häufigerem Auftreten einer BPD, einer Hirnblutung und einer NEC. Zu diskutieren wäre eine zusätzliche mütterliche anorektale, eine kontinuierliche intracavitäre und eine unmittelbar postpartale Abstrichentnahme zur besseren Differenzierbarkeit aufsteigender vs. nosokomialer Infektionen.

6 Zusammenfassung und Thesen

In dieser retrospektiven Arbeit gelangten 74 Frauen, die im Zeitraum 2008 bis 2013 vor 30+0 SSW mit einem PPROM in der UFK Rostock behandelt wurden, zur Auswertung. Weiterhin wurden 211 Frauen aus dem gleichen Zeitraum, welche ohne vorzeitigen Blasensprung am Termin in der UFK Rostock entbunden hatten, separat als Kontrollgruppe ausgewertet. Es erfolgte ein Vergleich hinsichtlich genereller Patientencharakteristika und Vorerkrankungen sowie der gynäkologischen und Geburtsanamnese, um mögliche Risikofaktoren für einen PPROM vor 30+0 SSW zu identifizieren. In der Fallgruppe wurde weiterhin der stationäre Verlauf und das Therapiemanagement nach PPROM sowie das mütterliche und kindliche Erregerspektrum und das Fetal outcome analysiert.

Risikofaktoren

Im Vergleich von Fall- und Kontrollgruppe können für den vorliegenden Untersuchungszeitraum an der UFK Rostock eine Multiparität, Geminigravidität und vorangegangene vaginale Operationen (Abruptio, Kürettage, Konisation) als Risikofaktoren für einen frühen vorzeitigen Blasensprung angesehen werden. Tendenziell zeigten die Patientinnen der Fallgruppe außerdem vermehrt eine Frühgeburtsanamnese in vorangegangenen Schwangerschaften sowie einen erhöhten Nikotinkonsum in der aktuellen Schwangerschaft. Eine Verallgemeinerung dieser Ergebnisse bzw. das Erstellen eines Scores erscheint aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht sinnvoll. Eine gezielte Untersuchung zum Nikotinkonsum in Korrelation mit PPROM wäre jedoch wünschenswert. Eine Geminischwangerschaft stellt dabei einen Risikofaktor dar, der durch gezielte Reproduktionsmedizin möglicherweise umgangen werden könnte. Dazu müsste jedoch eine Gesetzesänderung in Deutschland erfolgen.

Management

Hinsichtlich der Behandlung bei PPROM betrifft die wesentlichste Veränderung, die seit dem Untersuchungszeitraum umgesetzt wurde, die tokolytische Therapie.

Hierbei ist eine über 48 h hinausgehende Fenoterol-Tokolyse aktuell ausdrücklich nicht empfohlen, nach Möglichkeit sollte sogar komplett auf die Gabe von Betamimetika verzichtet werden. Alternativ stehen Atosiban als zugelassenes Medikament sowie u.a. Nifedipin im Off-Label-Use zur Verfügung.

Eine antibiotische Therapie ist zur Vermeidung aszendierender Infektionen bei pathogenem Keimnachweis in 70,1 % der Fälle bei PPROM in der vorliegenden Untersuchung obligat. Entsprechend der am häufigsten auftretenden Erreger ist hierbei eine kalkulierte Antibiotika-Therapie mit Ampicillin und Metronidazol analog zu den geltenden SOP der UFK Rostock sowie eine Anpassung nach Abstrichentnahme und Antibiogramm zu empfehlen.

Fetal outcome

Die Frühmortalität war im Untersuchungskollektiv mit 16,1 % gering erhöht zum Bundesdurchschnitt von 9,2 %.

Das Auftreten einzelner postnataler Komplikationen, wie z.B. der BPD, der Entwicklung einer Hirnblutung oder einer NEC war im Vergleich zum Bundesdurchschnitt bei vergleichbarem Gestationsalter erhöht. Dagegen zeigte sich eine niedrigere Inzidenz der Frühgeborenensepsis.

Der Vergleich von mütterlichem und kindlichem Erregerspektrum ergab in 10 Fällen Übereinstimmungen, wobei bei 78,2 % der frühgeborenen Kinder eine postnatale Abstrichentnahme erfolgte und hierbei in 66,2 % der Fälle pathogene Keime nachgewiesen werden konnten.

Eine mütterliche anorektale, zervikovaginale und eine kontinuierliche intracavitäre Abstrichentnahme sowie die postnatale Gewinnung eines Rachen- und Analabstrichs beim Kind wären zur besseren Differenzierbarkeit aufsteigender vs. nosokomialer Infektionen und Therapieoptimierung wünschenswert.

Thesen

1. Multiparität, Geminigravidität und vorangegangene vaginale Operationen (Abruptio, Kürettage, Konisation) können an der UFK Rostock als Risikofaktoren für einen PPROM angesehen werden.
2. Ein Nikotinkonsum sowie eine Frühgeburtsanamnese in vorangegangenen Schwangerschaften gehen an der UFK Rostock tendenziell mit einem erhöhten Risiko für einen PPROM einher.
3. Alter, Gewicht und ein Gestationsdiabetes stellen an der UFK Rostock keine Risikofaktoren für einen PPROM dar.
4. Das Erregerspektrum bei PPROM korreliert mit dem Erregerspektrum bei drohender Frühgeburt an der UFK Rostock. Dabei erfolgte in 70,1 % der Fälle ein pathogener Erregernachweis, bei drohender Frühgeburt jedoch nur in 10,1 % der Fälle.
5. Eine kalkulierte Antibiotika-Therapie mit Ampicillin und Metronidazol entsprechend der aktuellen SOP der UFK Rostock ist zur Vermeidung aszendierender Infektionen obligat. Entsprechend Antibiogramm und klinischer Situation sollte ggf. eine Escalation der Antibiotika-Therapie erwogen werden.
6. Es gibt Übereinstimmungen zwischen mütterlichem und kindlichem Erregerspektrum bei PPROM an der UFK Rostock. In Einzelfällen konnten mütterliche Keime auch in den Abstrichuntersuchungen ihrer frühgeborenen Kinder nachgewiesen werden. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse ist aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht möglich.
7. Bei 60,7 % der frühgeborenen Kinder in der Fallgruppe am KSR konnte in der Plazentahistologie ein Amnioninfektionssyndrom nachgewiesen werden.

8. Die Frühmortalität der Frühgeborenen nach PPROM am KSR betrug 16,1 % und ist damit zur Gesamtmortalität der Frühgeborenen vergleichbarer Gestationsalter am KSR (6,9 %) sowie zum Bundesdurchschnitt (9,2 %) erhöht.
9. Die Inzidenz für die BPD, das Auftreten einer Hirnblutung und einer NEC war im Untersuchungskollektiv am KSR im Vergleich zum Bundesdurchschnitt erhöht. Septische Komplikationen traten hingegen seltener auf.
10. Bei 78,2 % der frühgeborenen Kinder erfolgte eine postnatale Abstrichentnahme und in 66,2 % der Fälle konnten pathogene Keime nachgewiesen werden. Es zeigten sich Parallelen zum mütterlichen Erregerspektrum, in 10 Fällen konnten Übereinstimmungen nachgewiesen werden.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ABS	Apnoe-Bradykardie-Syndrom
ADH	Antidiuretisches Hormon
AFI	Amniotic Fluid Index
ANS	Atemnotsyndrom
AIS	Amnioninfektionsyndrom (neue Nomenklatur: Triple I)
AS	Abstrich
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BB	Beckenboden
BK	Blutkultur
BM	Beckenmitte
BEL	Beckenendlage
BMI	Body-Mass-Index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Cardiotokogramm
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EOS	Early Onset Sepsis
FG	Fallgruppe
FiO2	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FIP	Fokale intestinale Perforation
FM	Frühmortalität
GBS	Streptokokken der Serogruppe B
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GNN	German Neonatal Network

ICA	Intracavitarer Abstrich
IFT	Intrauteriner Fruchttod
IL-6	Interleukin-6
i.v.	intravenös
KG	Kontrollgruppe
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut
LOS	Late Onset Sepsis
MMPs	Matrix-Metalloproteinasen
NICE UK	National Institute for Health and Care Excellence UK
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
OR	Odds Ratio
PH	Pulmonale Hypoplasie
PROM	Premature Rupture of Membranes = VBS
PPROM	Preterm Premature Rupture of Membranes = früher VBS
ROP	Retinopathy of Prematurity (Frühgeborenenretinopathie)
SABA	Short-Acting Beta-Agonists (Beta-2-Sympathomimetika)
SSW	Schwangerschaftswoche
Triple I	Ehemals Amnioninfektionsyndrom
UFK Rostock	Universitätsfrauenklinik und Poliklinik Rostock
VBS	Vorzeitiger Blasensprung

7.2 Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle</u>	<u>Kurzbezeichnung</u>	<u>Seitenzahl</u>
3.1	Altersverteilung in der Fall- und Kontrollgruppe	18
3.2	Ausgangs-BMI in der Fall- und Kontrollgruppe	19
3.3	Schwangerschaftsanamnese in der Fall- und Kontrollgruppe	20
3.4	Abort in der Anamnese in der Fall- und Kontrollgruppe	20
3.5	Häufigkeitsverteilung des Frühaborts in der Fall- und Kontrollgruppe	21
3.6	Operative Eingriffe in der Fall- und Kontrollgruppe	22
3.7	Häufigkeitsverteilung der Kürettagen in der Fall- und Kontrollgruppe	22
3.8	Systemische Vorerkrankungen in der Fall- und Kontrollgruppe	23
3.9	Nikotinkonsum in der Fall- und Kontrollgruppe	24
3.10	Entbindungsmodi in der Fall- und Kontrollgruppe	24
3.11	Lokale Vorinfektion in der Fall- und Kontrollgruppe	25
3.12 (1)	Multiple binär-logistische Regression, Erstgravidae ausgeschlossen	27
3.12 (2)	Multiple binär-logistische Regression, Erstgravidae eingeschlossen	28
3.13	Mütterlicher Temperaturverlauf in der Fallgruppe	31
3.14	Mütterlicher CRP-Verlauf in der Fallgruppe	31
3.15	Erregerspektrum des primären Zervikovaginalabstrichs der Mütter in der Fallgruppe	33
3.16	Antibiotika-Therapie der Mütter in der Fallgruppe	34
3.17	Tokolysetherapie der Mütter in der Fallgruppe	35
3.18	Entbindungsindikation der Mütter in der Fallgruppe	36
3.19	Intracavitärer Abstrich der Mütter in der Fallgruppe	37
3.20	Gestationsalter und Geburtsgewicht der Frühgeborenen in der Fallgruppe	38
3.21	Peri- und postnatale Komplikationen der Frühgeborenen in der Fallgruppe in Abhängigkeit vom Gestationsalter	39
3.22	Frühmortalität und Komplikationen der Frühgeborenen in der Fallgruppe	41
3.23	Abstrichuntersuchungen bei den Frühgeborenen der Fallgruppe innerhalb der ersten 14 Lebenstage	42
3.24	Abstrichuntersuchungen bei den Frühgeborenen der Fallgruppe aufgeschlüsselt nach Entnahmelokalisation	44

3.25	Erregerspektrum der Frühgeborenen der Fallgruppe aus allen Abstrichen mit pathogenem Keimnachweis	45
3.26	Blutkultur der Frühgeborenen in der Fallgruppe	46
3.27	Postnatales CRP und IL-6 der Frühgeborenen in der Fallgruppe	47
4.1	Übersicht Tokolytika modifiziert nach Rath et al. 2018 u. <i>Bolz et al.</i> 2014	57
4.2	Wirksamkeit Placebo/ andere Tokolytika, modifiziert nach <i>Bolz et al.</i> 2014	59
4.3	Vergleich Erregerspektrum bei drohender Frühgeburt u. bei PPROM an der UFK Rostock	65
4.4	Erregerspektrum EOS/ LOS bei Frühgeborenen < 1.500 g (GNN 2009-2015)	68
4.5	Vergleich der Erregerspektren der mütterlichen zervikovaginalen Abstriche sowie der kindlichen Abstrichuntersuchungen in der Fallgruppe	70
4.6	Antibiotikaempfindlichkeit der Erreger bei Frühgeburtlichkeit/ PPROM, modifiziert nach <i>Hegewald</i> 2009	73
4.7	Bundesauswertung Neonatologie des AQUA-Instituts für 2013 und 2014	75
4.8	Peri- und postnatale Komplikationen bei Frühgeborenen laut Bundesauswertung im Vergleich zu PPROM an der UFK Rostock	79

7.3 Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung</u>	<u>Kurzbezeichnung</u>	<u>Seitenzahl</u>
1.1	Die versch. Schichten des Amnionchorion (nach <i>Bourne G</i> 1962)	7
3.1	Geburten 2008 bis 2013 an der UFK Rostock	17
3.2	Erregerspektrum der lokalen Vorinfektion in der Fall- und Kontrollgruppe	26
3.3	Zeitpunkt des Blasensprungs in der Fallgruppe	29
3.4	Frühmortalität der Frühgeborenen in der Fallgruppe in Bezug zum Gestationsalter	40
4.1	Handlungsempfehlungen bei regulären vorzeitigen Kontraktionen von 23+0 bis 33+6 SSW (nach <i>Rath et al.</i> 2018)	56
4.2	Tokolysekonzept an der UFK Rostock nach <i>Bolz et al.</i> 2014	61
4.3	Komplikationsrate Frühgeborene 2010 – 2014 nach <i>Göpel et al.</i>	77
4.4	Erregerspektrum der Frühgeborenen der Fallgruppe aus allen Abstrichen mit pathogenem Keimnachweis	82

7.4 SOP Kreißsaal UFK Rostock 2012 (Auszug)

5. FRÜHGEBURT

Vorgehen bei stationärer Aufnahme wegen drohender Frühgeburt

- CTG, Fetometrie und Zervixsonografie
- Labor: BB, CrP, U-Status
- vaginale Spekulummeinstellung und Abstrichentnahme bis 36+6 SSW
- pH-Wert vaginal
- Palpation: Westin-Score bis 36+6 SSW

KEINE digitale vaginale Untersuchung, zervikale Abstrichentnahme und Vaginalsonografie bei V.a. Plazenta praevia

5.1. Therapie der drohenden Frühgeburt

(Tokolyse, Lungenreife, Thromboseprophylaxe, ggf. Antibiose)

5.1.1. Tokolyse ($\geq 24/0$ SSW – $34/0$ SSW)

Indikationen zur Tokolyse bei drohender Frühgeburt

- Zervixbefund
 - Kardiotokogramm
- } Hauptparameter für Indikationsstellung
- subjektives Wehenempfinden der Patientin
 - geburtshilfliche Anamnese
 - psychosomatische Beurteilung
 - Infektionsdiagnostik
 - sonographische Befunde incl. Dopplersonographie
 - SS-Alter mindestens 24/0 SSW

5.2. Fenoterol - Partusisten

5.2.1. Bolustokolyse mit Partusisten

Herstellung

- 50 ml-Spritze mit 100 µg Fenoterol, physiol. Kochsalzlösung oder Glukoselösung (5 %).
- 3 – 7 µg Fenoterol in bestimmten Zeitintervallen (2, 3, 6, 12, 24 min) und entsprechend dem Körpergewicht.
- Beginn in 3-minütigen Intervallen unter CTG-Kontrolle.
- Dosisreduktion bei nachlassender Wehentätigkeit auf 6-minütige Intervalle.
- nach 12 h 12-minütige Intervalle
- nach 24 h 24-minütige Intervalle

Dosierungsschema der Bolustokolyse

Gewicht (kg)	≤ 60	61-79	≥ 80
Bolusgröße (µg)	3	4	5

Therapieverlauf

Zeitpunkt	Zeitintervall (min)
Beginn	3
nachlassende Wehen	6
12 h	12
24 h	24
48 h	beenden

Wenn unzureichende Wehenhemmung

z.B.	4 µg	alle	3 min
	4 µg	alle	2 min
	5 µg	alle	2 min
	6 µg	alle	2 min
	7 µg	alle	2 min (Max.-Dosis 3,5 µg/min)

5.2.2. Kontinuierliche i.v.-Tokolyse Partusisten

Herstellung:

500 ml E153, davon 50 ml abziehen	→	450 ml
mit: - 4 Amp. Partusisten a 0,5 mg	→	2 mg
- 2 Amp. Magnesium 50%	→	10 g

Dosierungsschema der kontinuierlichen i.v.-Tokolyse (Beginn)

Gewicht (kg)	≤ 60	61 – 79	≥ 80
Fenoterol µg/min	1,8	2,4	2,8

Infusionsbeispiele (Infusomat):

Tropfen/min	ml/h	µg/min	
8	= 24	= 1,6	
9	= 27	= 1,8	
10	= 30	= 2,0	hier meist Beginn
11	= 33	= 2,2	
12	= 36	= 2,4	
13	= 39	= 2,6	
14	= 42	= 2,8	
15	= 45	= 3,0 usw.	

Grenzherzfrequenz \leq 120 SpM bzw. nach Verträglichkeit

Zusatzmedikation: Beloc-Zok 1x1 Tbl. á 95 mg

Gefahr des Lungenödems bei Betamimetika-Tokolyse und Kontraindikation

- Abfall der renalen Durchblutung und der glomerulären Filtrationsrate (cave: Dosissteigerung).
- Anstieg der Plasmareninaktivität und der Vasopressinfreisetzung, d.h. erhöhte Rückresorption freien Wassers.
- Warnsymptom Oligurie beachten (Urinausscheidung z.T. um 50 % reduziert).
- Gesteigerte Reninaktivität bei Gestationshypertonie beachten; Aktivitätsmaximum 4 – 6 h nach Infusionsbeginn, d.h. maximale Gefahr des Lungenödems. Gefahr des Lungenödems nimmt am Ende des ersten Behandlungstages bis zum 3. Tag ab, wobei allerdings diese Verminderung der Gefahr bei Gestationshypertonie eher zu vernachlässigen ist. Die Wasserretention bei hypertensiven Schwangeren unter Tokolyse ist ca. 30 % ausgeprägter als bei normotonen Gravidien und Betamimetika-Applikation.
- Gewichtszunahme bei normaler Schwangerschaft und Tokolyse 1,1 kg und bei Betamimetika plus Hypertonie 1,6 kg.
- Dihydralazin erhöht die Wasserretention über HZV-Steigerung.
- Glukokortikoide steigern ebenfalls die interstitielle Flüssigkeitsvermehrung.
 - Ernährungsdefizite, z.B. Hypoproteinämie bei Untergewicht, vermindern den kolloidosmotischen Druck.
 - Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Flüssigkeitsbelastung von 1l/die zur „fluid lung“ führen.

Kontraindikationen:

Absolute Kontraindikationen: Angeborene und erworbene, hämodynamisch bedeutsame Herzfehler sowie Herzmuskel-Erkrankungen; pulmonale Hypertonie, Pneumonie bzw. schwere Bronchitis; Niereninsuff., akute fieberhafte Pyelonephritis; unbehandelte oder therapierefraktäre Hyperthyreose, entgleister Diab. mell., Ileussymptomatik; Hyperkalzämie; Glaukom; Amnioninfektionssyndrom, schwere Blutungen, z.B. bei Placenta praevia.

Relative Kontraindikationen: Herzvitien und -erkrankungen nach Risikoabwägung, Herzrhythmusstörungen; Hypertonie, Hypotonie; Vena-cava-Kompressions-Sy.; Diab. mell.; Hypokaliämie; Infekte bzw. entzündliche Erkrankungen unterschiedlicher Genese nach Risikoabwägung; dystrophische Myotonie; bekannte Allergie gegen Betastimulatoren, chron. Plazentainsuff., vorzeitiger Blasensprung bei unreifem Kind, fetale Erkr., akuter Infekt der oberen Luftwege,

Klinische Konsequenzen bei Betamimetika-Tokolyse und Hypertonie

- Anwendung von β_1 -Blockern anstatt Dihydralazin bei Betamimetika-Tokolyse und Gestationshypertonie; frühzeitig Magnesium-Tokolyse.
- Präeklampsie und Betamimetika-Tokolyse: intensivmedizinische Überwachung, Bilanzierung unter Einbeziehung der stdl. Urinausscheidung (Dauerkatheter) und des ZVD, Blutgasanalysen.

5.3. **Magnesium**

(wenn β -Mimetika-Unverträglichkeit)

Primäre Magnesium-Gabe bei zervixunwirksamer Wehentätigkeit

Herstellung

500 ml Magneven (\wedge 24g Mg/500 ml) oder 500 ml E 153 mit 20 g Mg

Dosierung Magneventropf

Mittlere Dosierung 12 ml/h \wedge 14,4 g Mg / 24 h

Höhere Dosierung 21 ml/h \wedge 24 g Mg / 24 h

(Mg-Spiegel bestimmen 12-stdl.)

- 500 ml mit 20 g Mg 21 ml/h \wedge 20 g / 24 h
(Maximaldosis 2 g/h)

Start mit mittlerer Dosierung ca. 15 g / 24 h

5.4. Atosiban Oxytocinrezeptor-Antagonist

		Dosis	Regime	Infusionsrate
Bolus (initial)	7,5 mg/l Injektionslösung	6,75 mg	0,9 ml i. v. Bolus	über eine Min.
hochdosierte Sättigungs- Infusion	7,5 mg/l Konzen- trat Herstellung Infusionslösung	18 mg/h zur der	3 h i. v. Sättigungsinfusion 300 µg/min	24 ml/h
niedrig- dosierte i.v. Infusion	7,5 mg/l Konzen- trat Herstellung Infusionslösung	6 mg/h zur der	Intravenöse Infusion 100 µg/min bis zu 45 h	8 ml/h

Herstellung:

Das 7,5 mg/l Konzentrat (5 ml Durchstichflasche) mit 0,9 %iger (isotoner) NaCl-Lösung, Ringer-Laktatlösung oder 5 %iger Glucoselösung verdünnen. Dabei zuerst 10 ml der jeweiligen 100 ml-Infusionsflasche verwerfen und durch 10 ml des 7,5 mg/ml Konzentrats (entspricht 2 x 5 ml Durchstichflaschen) ersetzen. Damit erhält man eine Konzentration von **75 mg Atosiban in 100 ml**.

Erfolgreiche Tokolyse mit Atosiban = Kontraktion \leq 4 / 30 min über 12 h

Wenn 48h-Zyklus gelaufen, kann ggf. erneut begonnen werden (Cave Kosten).

5.5. Orale Tokolyse mit Spiropent und Nifedipin (off label)

Spiropent Tbl. (= Clenbuterol a 20µg)

bei:

- vorz. unregelmäßigen zervixunwirksamen Kontraktionen
- 24° – 34 ° SSW (\geq 34 37+0 SSW z.B. Gemini, Plazenta praevia)
- nach Ende einer i.v.- Tokolyse ggf. überlappende Umstellung auf orale Tokolyse

Dosierungsschema

Beginn:

- 4x1 Tbl. Spiropent/d (Fallentscheidung), d.h. 6 stdl.
(z.B. 6.00 / 12.00 / 18.00 / 24.00 Uhr)
- in Kombination mit 3x2 Tbl. Magnesium/d (und 2 Tage Lungenreife mit Celestan, wenn nicht schon erfolgt)

Max.dosis: 5x1 Tbl. Spiropent/d (nur kurz und in Ausnahmefällen)

Min.dosis: 3x1 Tbl. Spiropent/d (damit auch Entlassung möglich)

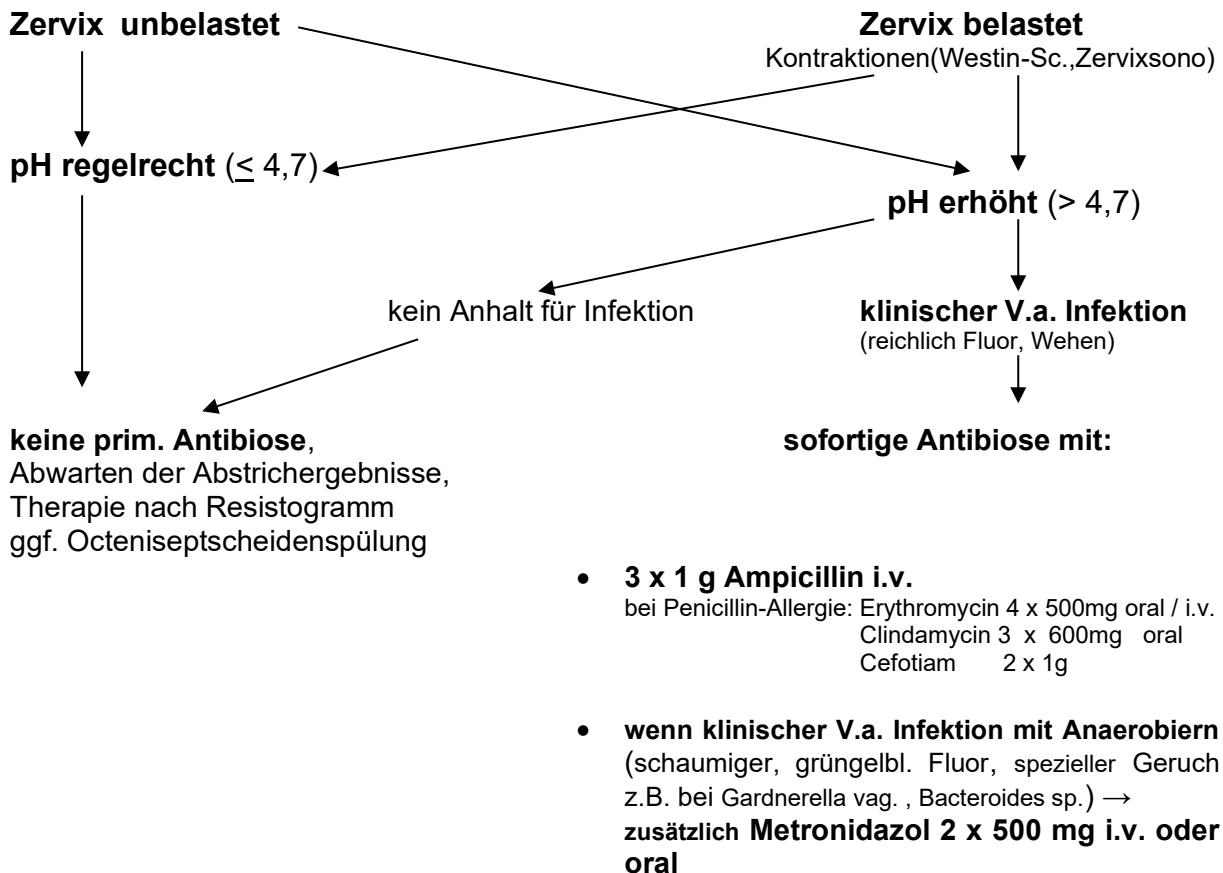
Nifedipin

Oral: Beginn 30 mg, dann 20 mg alle 4-6 h oder

Sublingual: Beginn 10 mg, dann 10 mg alle 20 min (max. 40 mg/h)
dann 10 mg alle 8 h

5.6. Antibiose bei drohender Frühgeburt (ab 24/0SSW - 36/6SSW)

(Speculum-Einstellung d. Zervix: Westin-Score, Klinik, Zervixsono)



Bestimmung des pH-Wertes im mittleren Scheidendrittel!

Diagnostik: Blutbild, Differentialblutbild, CrP, U-Status
Zervixabstrich vor Beginn der o.g. antibiotischen Therapie

5.7. Lungenreifeinduktion und Thromboseprophylaxe präpartal

5.7.1. Lungenreifeinduktion (situations- und klinikabhängig bei Aufnahme, sonst Entscheidung durch Stationsarzt ggf. im Verlauf)

- Celestan 1x 12 mg (ab 24. SSW) an 2 aufeinander folgenden Tagen

5.7.2. Thromboseprophylaxe

- Fragmin 0,25 (1x tgl.), wenn Patn. ≥ 80 kg Fragmin 0,5 (1 x tgl.)
Antithrombosestrümpfe (ATS)

5.7.3. Weiteres Vorgehen auf der präpartalen Station

Verlaufskontrolle und Dosisanpassung der i.v. - Tokolyse

- 3 x CTG am ersten Tag, dann Reduktion (< 26/0 SSW nur Toko + kindliche Herztöne dokumentieren)
- Wehenfreiheit nicht Voraussetzung für Beendigung der Tokolyse (\leq 2-3 Wehen/30 min über 12 h)
- Cave Ödeme
- EKG vor Therapiebeginn bzw. am Tag des i.v.-Tokolysebeginns
- Labor: HBsAg, Na, K, Mg, Cl, Ca, Crea, BB, CrP und U-Status (1x/Woche)
- Physiotherapie bei Immobilisation (ATS, Thromboseprophylaxe)
- **48 h-Tokolyse anstreben, danach kein Standard möglich**

Umstellung auf orale Tokolyse

- i.v. – Tokolyse bis mittags (13.00Uhr)
- bereits morgens (lt. Zeitplan) erste orale Spiropent-Gabe
- 3 x tgl. CTG/d
- bei oralem Therapiebeginn mit 4 x 1 Tbl. Spiropent/d
Versuch der Reduktion auf 3 x 1 Tbl./d bei stabiler wehenarmer Situation
(nach ca. 3 – 5 Tagen), damit auch Entlassung möglich

Weiterführung der Antibiose

- Nach primär kalkulierter Antibiose (Ampicillin):
 - → bei **neg. Abstrichbefund: Antibiose nach 3 Tagen beenden**
 - → ggf. Umstellung nach dann vorliegendem Antibiogramm oder CrP-Erhöhung etc.

5.8. Entbindungsmodus bei Frühgeburten

- **24+0 bis 25+6 SSW**
individuelle Entscheidung in Abhängigkeit vom Befund (Zervix, Parität, Klinik, Situation) vaginal oder Sectio (Uteruslängsschnitt)
- **26+0. bis ca. 32+0. SSW** oder kindl. Schätzgewicht unter 1800 g
→ großzügige Sectio-Indikation (Spontanpartus in Abhängigkeit vom klin. Verlauf, auch bei BEL auf BB!)
- **ab ca. 32+0. SSW** oder kindl. Schätzgewicht über 1800 g
→ Spontanpartus mgl., 32+0 bis 34+0. SSW prophylaktische Episiotomie nach Infiltration des Dammes, Spiegelentbindung, ggf. Sipli-Forceps

- **Sub partu:**
alle vaginalen Frühgeburten (auch ohne Blasensprung)
→ i.v.-Antibiose mit Ampicillin ab Geburtsbeginn
(initial 2g i.v., dann alle 4 h 1g i.v.), wenn nicht bereits eine
antibiotische Dauermedikation läuft (dann diese sub partu i.v.
fortsetzen)
(keine generellen Blutbild- und CrP-Kontrollen sub partu notwendig)

5.9. Stillen und Frühgeburt < 30. SSW

Um laktogen erworbene Zytomegalie-Virusinfektionen Frühgeborener zu vermeiden, gilt folgende Festlegung:

Nach jeder Frühgeburt **≤ 30. SSW** wird bei der Mutter die **CMV-Serologie mit CMV - IgG und IgM - Ak-Bestimmung** durchgeführt.

6. VORZEITIGER BLASENSPRUNG

< 24+0 SSW

- exspektativ, konservativ, evtl. Mg-Gabe, Abstriche, (Antibiosebeginn mit Ampicillin 3 x 1 g i.v., ggf. Optimierung nach Abstrichbefund), Laborkontrolle z.B. BB, CrP 2 x täglich, Versuch der Prolongation (nach Klinik), immer individuelle Fallentscheidung !
- bei AIS – Schwangerschaft beenden

≥ 24+0 – 31+6 SSW

- Tokolyse i.v., Abstriche, Antibiose i.v. wie oben (bei CrP-Anstieg Umstellung des Antibioseregimes, ggf. zusätzlich Gentamycin: 5 -10 mg/kg/d über max. 3d), Lungenreife, Versuch der Prolongation (zunächst 7-10 Tage) nach Klinik (Labor 2xtgl. Lk, CrP: 70 mg/l max.)

≥ 32+0 - 34+0 SSW

- Tokolyse i. v. (ggf. nur 48h), Abstriche, Antibiose i.v. wie oben, Lungenreife sowie Laborkontrolle, Entbindung anstreben (nach Situation evtl. Prolongation)

≥ 34+1 – 36+6 SSW

sofort Beginn einer Antibiose (3x1 g Amoxypen und 2x500 mg Vagimid oral) und Entbindung anstreben; sub partu diese Antibiose i.v. fortsetzen, auf Station: BB, CrP
keine Tokolyse und Lungenreifeinduktion

Diagnostik wie bei drohender Frühgeburt Seite 23 Punkt 5.

>37+0 SSW (keine generellen BB- und CrP-Kontrollen)

- 24 h spontane Wehentätigkeit abwarten (**12 h nach vorz. Blasensprung Antibiosebeginn mit 3x 1 g Amoxypen und 2x 500 mg Vagimid oral bis 8 h post partum**)
spätestens 24h nach vorz. BS: Wehencocktail oder Priming mit Gel oder Terminierung je nach Zervixbefund und Parität, 6 h nach 1. Priming ggf. 2. Priming bei Wehenfreiheit und möglichst zeitnahe Entbindung (max. 72h nach Blasensprung) anstreben
- **bei Aufnahme** einer Pat. „von draußen“ mit Verbleib im Kreißsaal zur **vaginalen Geburt** (egal ob Früh- o. Reifgeburt) **und Blasensprung > 12 h zurück liegend** sofortiger Beginn einer Antibiose sub partu mit **3x 1g Amoxypen und 2x 500mg Vagimid** oral oder i.v. bis 8h pp. (**kein Labor** sub partu nötig)
- Wenn Patientin **B-Streptokokken pos.** und/oder Z.n. nach Geburt eines Kindes mit GBS-Infektion: bei vorzeitigem BS **umgehend** (keine Latenzzeit) **i.v.-Antibiose** mit Ampicillin initial 2g, danach weiter mit 1g Ampicillin alle 4 Stunden bzw. sub partu: erste Gabe vor der Vorbereitung der Patientin. (Gilt für Patienten die gleich unter die Geburt gehen oder auch auf Station aufgenommen werden mit noch unreifen Zervixbefunden)
- Bei Aufnahme einer Patientin mit Blasensprung bzw. **bei Blasensprung** auf Station oder im Saal ist **sofort ein 30 Minuten CTG** zur Kontrolle der fetalen Kondition abzuleiten!
- Nach **vag. Untersuchung** der Patn. **unmittelbar nach dem CTG** wird (durch Hebamme/Arzt) entschieden, ob die Patn. bei evtl. noch hochstehendem vorangehenden Kindsteil Bettruhe einzuhalten hat oder aufstehen darf.

7. AMNIONINFEKTIONSSYNDROM (AIS)

Mit einem AIS werden alle prä- und subpartal auftretenden Infektionen der Eihäute, des Fruchtwassers, der Plazenta und des Kindes bezeichnet.

Diagnostik:

- Labor: BB, Elektrolyte, Leberwerte, Nierenparameter, Gerinnung
- Vaginalabstriche bzw. Lochialabstriche vor Antibiosebeginn!
- ggf. Blutkulturen
- Temperatur- und Kreislaufkontrolle
- CTG-Kontrolle

Klinik

- Fieber (axillär $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
- mütterliche ($> 100\text{SpM}$) und fetale Tachykardie ($>160\text{SpM}$)
- CRP $> 10 \text{ mg/l}$
- leukozytärer Fluor
- Leukozytose mit Linksverschiebung (frühzeitige Neutropenie prognostisch ungünstig! **Cave Sepsis**)
- mütterliche Symptome des Präschocks können diskret sein
- evtl. rasche Entwicklung eines septischen Krankheitsbildes (übelriechender Fluor, septische Temperaturen, in 10 % Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie, Thrombozytopenie)
- ggf. Procalcitonin-Bestimmung (ob Antibiose greift)

Therapie mit Antibiotikakombinationen

- z.B. Breitbandpenicillin, Gentamycin, Metronidazol
- Kombination mit Diflucan erhöht Antibiotika-Sensibilität
- 1 g Perfalgan i.v. bei $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, bei entsprechender Klinik früher
→ **Niedermolekulares Heparin**

Bei manifestem AIS ist die Entbindung anzustreben!

Die begonnene i.v. - Antibiose ist mind. bis zum 5. postpartalen Tag fortzuführen.

7.5 SOP Kreißsaal UFK Rostock 2016 (Auszug)



Klinikum Südstadt
Rostock

Universitätsfrauenklinik

Arbeitsanweisung zu den Leitlinien der Perinatologie

11 5. Frühgeburt

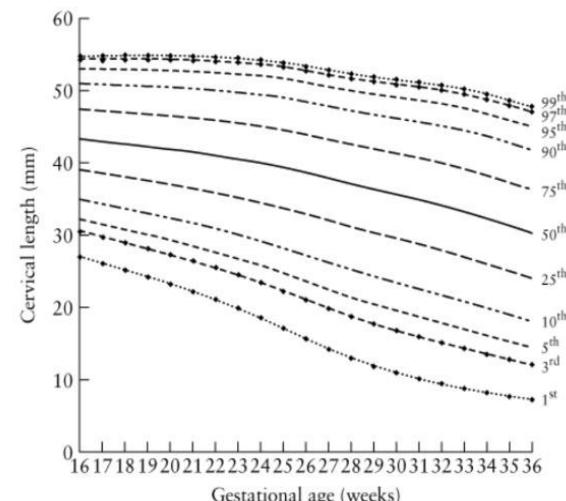
5.1. Diagnostik bei stationärer Aufnahme

1. CTG (<26+0 SSW nur Tokographie), Fetometrie und Zervixsonografie
2. Labor: BB, CrP, U-Status
3. vaginale Spekulumeinstellung und Abstrichentnahme bis 36+6 SSW
4. pH-Wert vaginal
5. Palpation: Westin-Score bis 36+6 SSW

KEINE digitale vaginale Untersuchung, zervikale Abstrichentnahme und Vaginalsonografie bei V.a. Plazenta praevia

Korrekte transvaginale sonographische Zervixlängenmessung:

- adäquate Vergrößerung
- leere mütterliche Harnblase, der kaudale Blasenzipfel sollte noch abgebildet sein
- kein Druck auf die Zervix mittels Vaginalsonde
- durchgehende Darstellung von innerem (T- oder V-artig) und äußerem MM (echodichtes Dreieck) sowie der echodichten Schleimhaut des CKs, vordere und hintere MM-Lippe sollten etwa gleich dick sein
- durch manuellen Fundusdruck ist die funktionelle Zervixlänge zu prüfen
- bei Eröffnung des inneren MM (Trichter) ist nur der funktionelle Anteil zu messen (ab Kontakt der Schleimhaut)
- von drei exzellenten Messungen ist die kürzeste zu wählen („shortest best“)



Ab 32+0 SSW beginnt die physiologische Veränderung der Zervix. Längenmessungen sind ab diesem Zeitpunkt nicht mehr so vorhersagekräftig. Die Anwendung der 5. Perzentile als Grenzwert ist für die individuelle Risikobeurteilung ab 30+0 SSW zu empfehlen. (Referenzwerte aus Salomon LJ et al. UOG 2009)

Ca. 10% aller Kinder sind Frühgeburten

(< 37+0 SSW).

Das individuelle Risiko erhöht sich bei Vorliegen folgender Risikofaktoren:

- vorausgegangene Frühgeburt ~ 20% – 60%
- Konisation ~ 20%
- Blutungen in der Frühschwangerschaft ~ 15%
- assistierte reproduktive Techniken ~ 20%
- Geminischwangerschaft > 50%

Bearbeiter: OÄ Dr. med. K. Hagen/
OÄ Dr.med. E. Mann/ PD Dr. med. J. Stubert
Datum: 28.06.2016

Freigabe: Prof. Dr. med. B. Gerber
Version 01
Datum: 30.06.2016
Seite 42 von 73



Arbeitsanweisung zu den Leitlinien der Perinatologie

- regelmäßige, subjektiv schmerzhafte Wehen (aufgrund individuelle Differenzen keine Angaben zur Risikoerhöhung möglich)

Therapeutische Maßnahmen umfassen:

Tokolyse, Lungenreifeinduktion, Progesteron, Cerclage, Thromboseprophylaxe, ggf. Antibiose, ggf. Neuroprotektion mit MgSO₄

5.2. Tokolyse bei drohender Frühgeburt

Die zur Verfügung stehenden Tokolytika weisen vergleichbare Aktivität auf mit in Studien nachweislicher Prolongation der Schwangerschaft über 48h bis zu 7d. Es gibt keine belastbare Evidenz für eine Erhaltungstherapie. Somit sollte es sich hierbei um risikoadaptierte Einzelfallentscheidung handeln. Generell ist aufgrund der NW die Dauer der Tokolyse so kurz wie möglich zu halten.

Indikationen:

- vorzeitige Zervixreifung
 - beste Vergleichbarkeit durch sonographische Zervixlängenmessung
Faustregel: Zervixverkürzung \leq 25mm +/- Trichterbildung
- regelmäßige Wehentätigkeit ($>3/30$ min, objektivierbar durch Tokographie)
- subjektives Wehenempfinden der Patientin
- geburtshilfliche Anamnese
- psychosomatische Beurteilung
- Infektionsdiagnostik
- sonographische Befunde incl. Dopplersonographie
- SS-Alter mindestens 24+0 SSW, im Einzelfall ab 23+0 SSW (Facharztentscheidung)

5.2.1. Fenoterol (Partusisten®)

Kontinuierliche i.v.-Tokolyse mit Fenoterol (Partusisten®)

Herstellung:

500 ml NaCl 0,9%, davon 40 ml abziehen \longrightarrow 460 ml
mit 4 Amp. Fenoterol à 0,5 mg/10ml \longrightarrow 2 mg

Dosierungsschema der kontinuierlichen i.v.-Tokolyse (Beginn)

Die Dosierung von Partusisten ist individuell unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit festzulegen. Dabei sollte stets die niedrigste Wehen hemmende Dosis gewählt werden.

Infusomat:

Tropfen/min	=	ml/h	=	µg/min	
8	=	24	=	1,6	
9	=	27	=	1,8	
10	=	30	=	2,0	hier meist Beginn



Arbeitsanweisung zu den Leitlinien der Perinatologie

11	=	33	=	2,2
12	=	36	=	2,4
13	=	39	=	2,6
14	=	42	=	2,8
15	=	45	=	3,0

usw.

Grenzherzfrequenz \leq 120 SpM bzw. nach Verträglichkeit

Zusatzmedikation: kardioselektiver β -Blocker Metoprolol (Beloc-Zok) 1x1 Tbl. á 95 mg

Mit Therapiebeginn ist ein EKG zu veranlassen.

Die Therapie mit Fenoterol erhöht das Risiko der Entwicklung eines Lungenödems und kardialer Ischämien!

Pathophysiologie:

- renalen Durchblutung \downarrow , GFR \downarrow
- Renin \uparrow , ADH \uparrow \rightarrow vermehrte Rückresorption von Wasser (Oligurie!) v.a. bei vorbestehender Hypertonie
- Dihydralazin und Glucocortikoide erhöhen die Wasserretention zusätzlich

Kontraindikationen:

- kardiopulmonale Erkrankungen (hämodynamisch relevante Herzfehler, Rhythmusstörungen, KHK, pulmonale Hypertonie, Pneumonie, schwere Bronchitis), im Zweifelsfall zuvor Rücksprache mit kardiologischem OA!
- renale Erkrankungen (Niereninsuff., akute fieberrhafte Pyelonephritis)
- floride Hyperthyreose
- entgleister Diabetes mellitus
- bei Entbindungsindikation (Amnioninfektionssyndrom, stärkere Blutungen ex utero).

Kritische Indikationsstellung bei:

- hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft
- Mehrlingsschwangerschaften
- Hypotonie bzw. Vena-cava-Kompressions-Syndrom
- Infekten bzw. entzündlichen Erkrankungen
- chronischer Plazentainsuffizienz (IUGR)

\rightarrow auf eine Hypokaliämie sollte geachtet und diese substituiert werden

\rightarrow Glucocortikoide (LRI) erhöhen das Risiko eines Lungenödems

\rightarrow bei Dyspnoe, thorakalem Druckgefühl, persistierender Tachykardie $>120/\text{min}$, Schwindel Dosis reduzieren, ggf. Fenoteroltherapie beenden

Klinische Konsequenzen bei Hypertonie:

- Vermeidung von Dihydralazin
- insbes. bei Präeklampsie: intensivierte Überwachung mit Monitoring (Pulsoxymetrie, automatische RR-Messungen), Flüssigkeitsbilanzierung (Ein- und Ausfuhr, ggf. Dauerkatheter), selten ZVD, Blutgasanalysen.

5.2.2. Atosiban (Oxytocinrezeptor-Antagonist)

		Dosis	Regime	Infusionsrate
Bolus (initial)	7,5 mg/l Injektionslösung	6,75 mg	0,9 ml i. v. Bolus	über eine Min.
hochdosierte Sättigungs- Infusion	7,5 mg/l Konzentrat zur Herstellung der Infusions- lösung	18 mg/h	3 h i. v. Sättigungsinfusion 300 $\mu\text{g}/\text{min}$	24 ml/h



Arbeitsanweisung zu den Leitlinien der Perinatologie

niedrig-dosierte i.v. Infusion	7,5 mg/l Konzentrat zur Herstellung der Infusionslösung	6 mg/h	Intravenöse Infusion 100 µg/min bis zu 45 h	8 ml/h
--------------------------------	---	--------	--	--------

Herstellung:

Das 7,5 mg/l Konzentrat (5 ml Durchstichflasche) mit 0,9 %iger (isotoner) NaCl-Lösung, Ringer-Laktatlösung oder 5 %iger Glucoselösung verdünnen. Dabei zuerst 10 ml der jeweiligen 100 ml-Infusionsflasche verwerfen und durch 10 ml des 7,5 mg/ml Konzentrats (entspricht 2 x 5 ml Durchstichflaschen) ersetzen. Damit erhält man eine Konzentration von 75 mg Atosiban in 100 ml.

Erfolgreiche Tokolyse mit Atosiban = Kontraktion \leq 4 / 30 min über 12 h

Wenn 48h-Zyklus gelaufen, kann ggf. erneut begonnen werden (Cave! Kosten).

5.2.3. Nifedipin (off label)

Gabe i.d.R. als Erhaltungstherapie nach i.v. Tokolyse. Im Vergleich zu α -Mimetika weniger Nebenwirkungen (zumeist temporär Hypotonie, Kopfschmerzen, seltener Reflextachykardie). Eine Kombination mit Magnesium in den geburtshilflich üblichen Dosierungen (Neuroprotektion, Eklampsieprophylaxe) gilt als ausreichend sicher.

Schriftliche Aufklärung der Patientin vor Therapiebeginn (off label use).

Pharmakokinetik: max. Serumspiegel nach 30-60min, HWZ 2-3h, tokolytische Wirkungsdauer bis 6h, komplett hepatische Metabolisierung und anschließend renale Exkretion

Dosierung (nicht retardiertes Nifedipin, Weichkapseln!):

- 3-4x 20 mg/d p.o.
- alternativ bei stärkerer Wehentätigkeit Aufsättigung mit
10 mg alle 20 Minuten bis zu einer Gesamtdosis von 40mg (= 4 Gaben) danach weiter mit
20mg alle 6-8h

bei Therapiebeginn kann es zu relevanten Hypotonien kommen. Daher in den ersten 48h:
- 5x tgl. RR-Messung
- 3x tgl. CTG

5.2.4. Indometacin (off label)

Sehr gutes maternales NW-Profil.

Gute Alternative bei frühem Gestationsalter und v.a. bei Polyhydramnion.

Schriftliche Aufklärung der Patientin vor Therapiebeginn (off label use).

Indometacin erhöht das Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des **Ductus arteriosus**.
Daher **Anwendung nur <32+0 SSW und nicht länger als 72h!**

Dosierung:

- initial 50mg p.o., dann weiter mit 25mg alle 6h (= 4 Gaben/d)

Kontraindikationen:



Arbeitsanweisung zu den Leitlinien der Perinatologie

- fetale Nierenanomalien
- Oligohydramnion
- Amnioninfektionssyndrom
- Feto-fetales-Transfusionssyndrom
- ductusabhängige fetale Herzfehler

5.2.5. Magnesium

Tokolytische Wirkung umstritten! Kein Therapiestandard!

- Dosierung → siehe Eklampsie

5.3. Lungenreifeinduktion

11.1.1.1.1

- Die pränatale Gabe plazentagängiger Glukokortikoide stimuliert in der fetalen Lunge die Surfactant-Synthese, verbessert die pulmonale Compliance und reduziert die vaskuläre Permeabilität. Ähnliche Effekte auf die Organausreifung finden sich cerebral, renal und intestinal. Dies führt zu einer hoch signifikanten Reduktion an neonatalen Todesfällen, RDS, IVH, NEC und persist. Ductus arteriosus.
- Der maximale Therapieeffekt liegt im Zeitraum zwischen 24h bis zu 7d nach Applikation der zweiten Dosis.
- Bei Entbindung < 24h nach Therapiebeginn (mit nur 1x12mg Betamethason) kommt es trotzdem zu einer signifikanten Reduktion an intrazerebralen Blutungen und neonataler Mortalität.

Aufgrund des zeitlich begrenzten optimalen Wirkfensters sowie möglicher Nebenwirkungen wiederholter Glukokortikoidgaben (IUGR, neuronale Reifestörungen, IZP [Wapner RJ et al. NEJM. 2007]) sollte die Indikation risikoadaptiert erfolgen. Insbesondere bei nicht unmittelbar drohender Frühgeburt kann die Entscheidung i.d.R. auch durch den Stationsarzt der Gyn3 im Verlauf erfolgen. Die Entscheidung ist letztlich aber individuell für jeden Fall situationsabhängig zu treffen.

Dosierung:

- Betamethason (Celestan soluble®) 12 mg entsprechend 3 Ampullen à 4mg mit NaCl 0,9% auf 10ml aufgezogen und langsam i.v. (oder unverdünnt i.m.) spritzen
- Wiederholung nach 24h (Gesamtdosis 24mg)

In der Literatur wird allgemein die i.m.-Applikation empfohlen. Pharmakokinetische Untersuchungen zeigten, dass nach i.m.-Applikation von Betamethasonphosphat (Celestan soluble®) die maximalen Serumspiegel des wirksamen Betamethasonen im Vergleich zur i.v.-Gabe signifikant niedriger sind und später erreicht werden. Die AUCs unterscheiden sich jedoch nicht signifikant, d.h. die Bioverfügbarkeit des i.m. applizierten Präparates entspricht der i.v.-Gabe (Petersen MC et al. Br J Clin Pharmac. 1984).

bei Lieferengpässen muss folgende Alternative verwendet werden:

- 4x 6mg Dexamethason alle 12h (Gesamtdosis 24mg)

Die Durchführung der LRI ist auf den Zeitraum zwischen 24+0 und 33+6 SSW begrenzt. Im Einzelfall kann eine Gabe bereits ab 23+0 SSW erwogen werden.



Arbeitsanweisung zu den Leitlinien der Perinatologie

Eine einmalige Wiederholung („rescue course“) kann erwogen werden, wenn die erste LRI <26+0 SSW erfolgte, mehr als 2 Wochen zurückliegt, das aktuelle Gestationsalter < 33+0 SSW beträgt und ein hohes Risiko für eine Entbindung in den nächsten 7d besteht (Oberarztentscheidung).

Eine Verkürzung des Therapieregimes (Wiederholung der Betamethasongabe bereits nach 12h) kann im Einzelfall erwogen werden, allerdings gibt es hierzu nur wenig Daten (2 kleine Studien mit insgesamt 92 Frauen) und vermutlich ist die Standarddosis von 24mg per se deutlich über der therapeutischen Dosis (Jobe AH et Soll RF. AJOG. 2004; Brownfoot FC et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013).

Eine Durchführung der LRI sollte aufgrund nachgewiesener Vorteile für das Neugeborene auch bei Gestationsdiabetes (ggf. Anpassung der Insulintherapie), Präekklampsie und IUGR erfolgen, wenn eine entsprechende Indikation vorliegt.

5.4. Antibiotikatherapie bei drohender Frühgeburt ohne Blasensprung

Obwohl aszendierende Infektionen für das Auftreten einer Frühgeburt von pathogenetischer Bedeutung sind und sich in rund 20% der Frühgeburten ohne Blasensprung intraamnial Bakterien nachweisen lassen, zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studien und Metaanalysen in dieser Situation derzeit keinen Vorteil durch eine Antibiotikagabe („No reduction in preterm birth or other clinically important short-term outcomes for the infant were shown“ [Flenady V et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013]). Während kleinere, vorwiegend ältere Studien eine Schwangerschaftsverlängerung nachwiesen, konnte dieser Vorteil in der größten hierzu durchgeführten randomisierten Studie (n= 6295; das sind 6x so viel Pat. wie in allen anderen RCTs zusammen) nicht bestätigt werden (ORACLE-II-Trial, Lancet 2001). Die pränatale Applikation von Breitbandantibiotika (Erythromycin + Amoxicillin+Clavulansäure) war sogar mit einem schlechterem Outcome der Neugeborenen assoziiert (signif. höhere Rate an nekrotisierender Enterokolitis, IZP, neonatale Mortalität). Vor diesem Hintergrund ist die Entscheidung für eine Antibiotikatherapie sehr streng zu stellen.

Keine routinemäßige Antibiotikatherapie bei drohender Frühgeburt mit intakter Eihaut!

Diagnostik: vaginaler pH-Wert, Blutbild, CrP, U-Status, Vaginal-/Zervixabstrich vor Beginn einer antibiotischen Therapie

Indikationen für eine Antibiotikatherapie:

- mikrobiologischer Nachweis einer vaginalen Infektion
- vaginaler pH 5,0 oder höher
- deutliche CrP-Erhöhung (> 15 mg /l) und/oder Leukozytose (>18.000 /l) in Verbindung mit Zeichen einer drohenden Frühgeburt
- MM-Eröffnung > 2cm bzw. Fruchtblasenprolaps oder anderweitig unmittelbar drohende Frühgeburt < 34+0 SSW auch ohne Nachweis o.g. Parameter (Einzelfallentscheidung)

Im Regelfall ist das mikrobiologische Abstrichergebnis abzuwarten!

Therapieregime (möglichst gemäß Antibiogramm):

Kalkulierte Therapie:

- Ampicillin 3 x 1 g /d i.v. oder alternativ
- Cefuroxim 3 x 1,5 g /d i.v.

bei V.a. Anaerobierinfektion oder hohem Therapiedruck zusätzlich



Arbeitsanweisung zu den Leitlinien der Perinatologie

- Metronidazol 2x500 mg /d i.v.

Bei Penicillinallergie:

- Clindamycin 3x600 mg /d i.v.

Alternativen:

- Erythromycin 4x500 mg /d i.v.
- Roxithromycin 1x 300 mg /d p.o. (weniger NW als Erythromycin)

Eskalation bei fehlendem Ansprechen:

Tazobactam/Piperacillin 3x 4,5 g /d i.v.

ggf. Hinzunahme von Gentamicin 5-10 mg/ kgKG 1x tgl. i.v. für 3 Tage (i.d.R. 320-480 mg /d)

5.5. Progesteron

Die Plazenta bildet täglich ca. 50-250 mg Progesteron.

Zeitpunkt	Mittlere Synthesemenge/d	Mittlere Plasmaspiegel
Follikelphase	2,5 mg	<1 ng /ml
Lutealphase	25 mg	>12 ng /ml
Erste Schwanger- schaftshälfte	50 mg	>30 ng /ml
Zweite Schwanger- schaftshälfte	250 mg (bis 300 mg)	130-150 ng /ml

Die **Applikation** sollte **bei drohender Frühgeburt vaginal** erfolgen.

Eine orale Progesterongabe zur Prävention der Frühgeburt ist nicht sinnvoll, da die Biover-

fügbarkeit aufgrund eines ausgeprägten first pass-Effekt nur rund 10% beträgt und die HWZ mit 20min sehr gering ist. Nach oraler Gabe von 200mg mikronisiertem Progesteron liegen die Spitzens-Plasmaspiegel nach 3h bei rund 5ng/ml (Nahoul K et al. J Steroid Biochem. 1987).

Dosierung:

- 200 mg Progesteron (Utrogest[®]) vaginal z.N.



Arbeitsanweisung zu den Leitlinien der Perinatologie

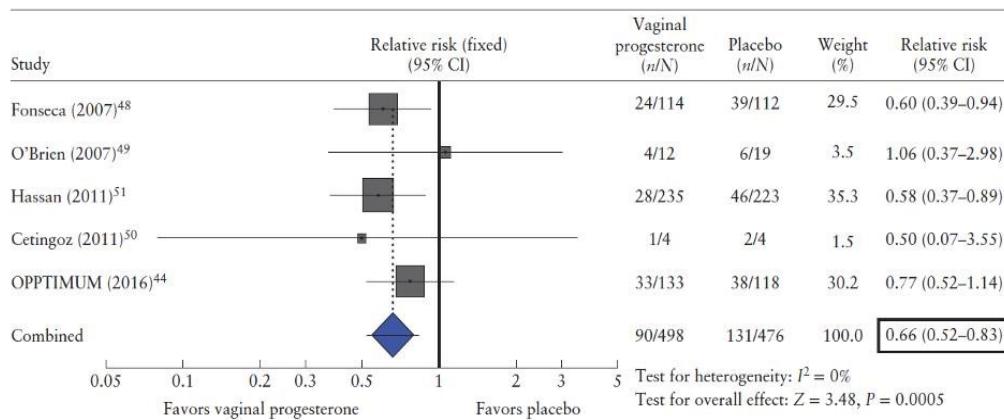


Figure 3 Forest plot of the effect of vaginal progesterone on the risk of preterm birth ≤ 34 weeks of gestation or fetal death.

Indikation:

- Zervixverkürzung ≤ 25 mm ohne Wehen ++
- Zustand nach Frühgeburt in der EA +
- Erhaltungstherapie nach Tokolyse +/- (Suhag A et al. AJOG. 2015; De Tejada BM et al. BJOG. 2014)
- Mehrlingsschwangerschaften -

Höchste Effektivität am ehesten bei kurzer Zervix (ohne Wehen) und/oder FG/Spätabort in der Anamnese. Therapiedauer von 18-24 SSW bis 34-36 SSW

5.6. Cerclage

5.6.1. Cerclagepessar

Datenlage uneinheitlich mit drei RCTs (2 Studien mit $n=1135$ kein Effekt, eine Studie (PECEP) mit signif. Reduktion (OR 0,18) der FG-Rate < 34 SSW; $n=385$)
Bisher einzige Therapieoption bei Geminigravidität mit verkürzter Zervix ≤ 25 mm ohne Wehen (schwache Evidenz), kein Vorteil bei fehlenden weiteren Risiken.

Der Pessar kann bei guter Verträglichkeit bis zum Termin *in situ* verbleiben. Ein regelmäßiger Wechsel ist nicht notwendig. Vermehrter Fluor ist physiologisch. Bestellung der verschiedenen Größen über Station Gyn3 (i.d.R. gelochter Pessar 21 mm hoch mit 65 mm oder 70 mm Außendurchmesser)

5.6.2. operative Cerclage

Kontraindikationen:

- regelm. uterine Kontraktionen
- VBS
- fetale Fehlbildungen, IUFT
- AIS
- vaginale Blutungen



Arbeitsanweisung zu den Leitlinien der Perinatologie

nach 24+0 SSW kritische Indikationsstellung

nach derzeitiger Datenlage kann eine Cerclage bei Mehrlingsschwangerschaften nicht empfohlen werden

präoperativ sollte eine vaginale Infektion ausgeschlossen bzw. erfolgreich therapiert worden sein
individuelle Entscheidung bzgl. einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe und Tokolyse durch den Operateur

Entfernung des Cerclagefadens mit 36-37 SSW oder bei regelm. Wehentätigkeit

5.7. Weitere Maßnahmen

Thromboseprophylaxe (immer)

- Fragmin 0,25 (1x tgl.), wenn Patn. ≥ 80 kg Fragmin 0,5 (1 x tgl.)
- Antithrombosestrümpfe (ATS)

Körperliche Schonung

- geringe Evidenz, Waschen und Toilette i.d.R. möglich

5.8. Entbindungsmodus bei Frühgebärenden

- 24+0 bis 25+6 SSW
individuelle Entscheidung in Abhängigkeit vom Befund (Zervix, Parität, Klinik, Situation) vaginal oder Sectio (Uteruslängsschnitt)
- 26+0. bis ca. 32+0. SSW oder kindl. Schätzgewicht unter 1800 g
→ großzügige Sectio-Indikation (Spontanpartus in Abhängigkeit vom klin. Verlauf, auch bei BEL auf BB!)
- ab ca. 32+0. SSW oder kindl. Schätzgewicht über 1800 g
→ Spontanpartus mgl., 32+0 bis 34+0. SSW prophylaktische Episiotomie nach Infiltration des Dammes, Spiegelentbindung, ggf. Sipli-Forceps
- Sub partu:
alle vaginalen Frühgebärenden (auch ohne Blasensprung)
 - i.v.-Antibiose mit Ampicillin ab Geburtsbeginn
(initial 2g i.v., dann alle 4 h 1g i.v.), wenn nicht bereits eine antibiotische Dauermedikation läuft (dann diese sub partu i.v. fortsetzen)
(keine generellen Blutbild- und CrP-Kontrollen sub partu notwendig)

5.8.1. Neuroprotektion

Bei unmittelbar drohender Frühgeburt zwischen 24+0 und 32+0 SSW erfolgt die einmalige Gabe von

- 4g Magnesiumsulfat als Kurzinfusion
(8ml 50% MgSO₄ in 100ml 0,9% NaCl über 15min i.v.)



Arbeitsanweisung zu den Leitlinien der Perinatologie

Unmittelbar drohend bedeutet, dass das Geburtsgeschehen voraussichtlich nicht mehr aufzuhalten ist, d.h. MM-Erweiterung >3cm und regelmäßige Wehentätigkeit, Tokolyzedurchbruch oder indizierte Schwangerschafts-beendigung z.B. infolge schwerer Präeklampsie, HELLP oder IUGR.

Zwischen Applikation und Entbindung sollte möglichst ein Zeitraum von 2h liegen, eine aktive Prolongation zum Erreichen dieses Ziels ist jedoch nicht notwendig.

Bei Geburt des Kindes ist eine verzögerte Abnabelung indiziert (nach 30s oder nach 4maligem Ausstrecken der Nabelschnur in Richtung Kind).

Aus Gründen der Qualitätskontrolle sollte bei Geburt die Bestimmung der Magnesiumkonzentration im mütterlichen und fetalen (Nabelschnur!) Blut erfolgen.

5.9. Stillen und Frühgeburt < 30. SSW

Um laktogen erworbene Zytomegalie-Virusinfektionen Frühgeborener zu vermeiden, gilt:

Nach jeder Frühgeburt \leq 30. SSW wird bei der Mutter die CMV-Serologie mit CMV - IgG und IgM - Ak-Bestimmung durchgeführt (nochmals RS Neonatologie bzgl. Standard).

12 6. Vorzeitiger Blasensprung

Bei einem Gestationsalter < 37+0 SSW gelten die gleichen Maßnahmen wie bei drohender Frühgeburt ohne vorzeitigen Blasensprung.

Das Frühgeburtsrisiko ist bei zusätzlichem Blasensprung besonders hoch. Hinzu kommt das Risiko ein AIS zu entwickeln. Wiederholte vaginale Untersuchungen sind möglichst zu vermeiden.

Besonderheiten bei VBS < 37+0 SSW:

- es ist immer eine Antibiotikatherapie indiziert (Beginn mit Ampicillin 3x1 g /d i.v. + Metronidazol 2x500 mg /d i.v., Therapieoptionen **siehe Kap. 5.4.**) Hinzunahme von Clavulansäure (Unacid) erhöht das Risiko einer NEC und sollte vermieden werden. Es gibt keine Evidenz für eine Antibiotikatherapie > 7 Tage.
- es erfolgen regelmäßig BB und CrP-Kontrollen, um rechtzeitig ein AIS zu erkennen (i.d.R. 1x täglich, bei stabiler Situation alle 2 Tage, bei Therapieescalation auch mehrfach täglich)
- mit Erreichen von 34+0 SSW ist i.d.R. die Entbindung anzustreben
Eine Prolongation (PROMEXIL-2, PPROMT-Trial) sollte nur im Einzelfall bei ausdrücklichem Wunsch der Mutter und nach Ausschluss weiterer Risikofaktoren (GBS-Nachweis!) erfolgen.
- wöchentliche sonographische Kontrollen des AFI

Arbeitsanweisung zu den Leitlinien der Perinatologie

Über die Bedeutung des Anhydramnions bei vorz. Blasensprung gibt es nur wenig gesicherte Daten. Bei Vorliegen eines Anhydramnions kann die Ausreifung der Lungen (v.a. kanalikuläre Phase 17-27 SSW) gestört sein und es droht eine pulmonale Hypoplasie (PH). Bei VBS im zweiten Trimenon tritt in ca. 6% - 18% eine PH auf (Mortalität > 70%). Die Inzidenz steigt auf >50% bei VBS < 19 SSW. Letale Verläufe bei VBS nach 26 SSW sind extrem selten (0% - 1,4%).(Gabbe SG (ed). Obstetrics: normal and problem pregnancies. 7th ed. Elsevier. 2016, p650)

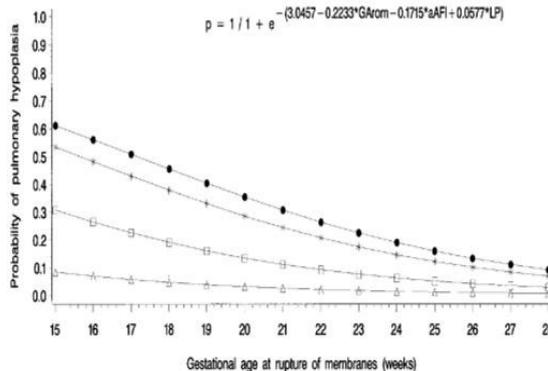


Fig 3. Pulmonary hypoplasia in pregnancies with preterm rupture of amniotic membranes at 15 to 18 weeks of gestation as function of gestational age at rupture of membranes and average AFI with latency period of 14 days. Average AFI: Circles, 1 cm; asterisks, 2 cm; boxes, 5 cm; triangles, 10 cm.

Wdh. sonographische Messungen der Lungenflächen (Trace-Methode) bzw. der LHR kann in der Beurteilung des Lungenwachstums hilfreich sein (Peralta CF et al. UOG. 2005).

Im Einzelfall ist daher nach einer Prolongation von 14-28 Tagen über eine Entbindungsindikation zu entscheiden (immer RS mit Neonatologen).

Besonderheiten bei VBS $\geq 37+0$ SSW:

- bis zu 24 h spontane Wehentätigkeit abwarten, keine generellen BB- und CrP-Kontrollen
- 12 h nach vorz. Blasensprung Antibiosebeginn mit 3x 1 g Amoxypen und 2x 400 mg Metronidazol oral bis 8 h post partum
- Spätestens nach 24 h geburtseinleitende Maßnahmen (Wehencocktail, Prostaglandine oder Terminierung je nach Zervixbefund und Parität, 6 h nach 1. Priming ggf. 2. Priming bei Wehenfreiheit). Möglichst zeitnahe Entbindung anstreben, aber keine feste 72 h-Grenze.
- geht die Patientin nach Aufnahme unmittelbar unter die Geburt ist bei VBS ≥ 12 h ebenfalls mit einer Ampicillin/Metronidazol-Therapie (i.d.R. i.v.) zu beginnen. Ein Labor sub partu ist bei fehlendem Hinweis auf AIS nicht nötig.
- Bei Nachweis von B-Streptokokken und/oder Z.n. nach Geburt eines Kindes mit GBS-Infektion erfolgt bei vorzeitigem BS umgehend (keine Latenzzeit) eine Antibiotikagabe. Ohne regelmäßige Wehen 3x1 g Amoxicillin + 2x 400mg Metronidazol oral. Mit Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit Ampicillin i.v. (Ampicillin initial 2g, danach weiter mit 1g Ampicillin alle 4 Stunden bzw. sub partu: erste Gabe vor der Vorbereitung der Patientin). Bei Penicillinallergie Clindamycin 600mg alle 8h i.v. bzw. oral (siehe auch Kap. 8.2.)
- Bei Aufnahme einer Patientin mit Blasensprung bzw. bei Blasensprung auf Station oder im Saal ist sofort ein 30 Minuten CTG zur Kontrolle der fetalen Kondition abzuleiten!

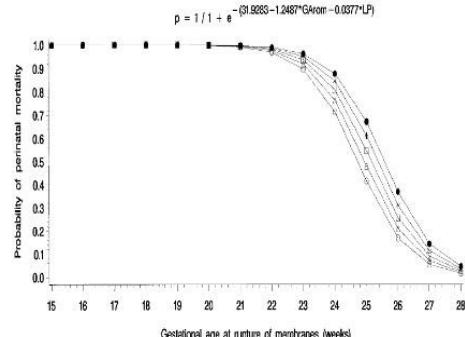


Fig 6. Perinatal mortality in pregnancies with preterm rupture of amniotic membranes at 15 to 18 weeks of gestation as function of gestational age at rupture of membranes and latency period. Latency: Open circles, 0 days; asterisks, 7 days; boxes, 14 days; triangles, 21 days; solid circles, 28 days.

Winn HN et al. AJOG. 2000



Arbeitsanweisung zu den Leitlinien der Perinatologie

- Nach vag. Untersuchung der Patn. unmittelbar nach dem CTG oder während des CTG wird (durch Hebamme/Arzt) entschieden, ob die Patn. bei evtl. noch hochstehendem vorangehenden Kindsteil Bettruhe einzuhalten hat oder aufstehen darf.

13 7. Amnioninfektionssyndrom (AIS)

Mit einem AIS werden alle prä- und subpartal auftretenden Infektionen der Eihäute, des Fruchtwassers, der Plazenta und des Kindes bezeichnet.

Diagnostik:

- Labor: BB, Elektrolyte, Leberwerte, Nierenparameter, Gerinnung
- Vaginalabstriche bzw. Lochialabstriche vor Antibiosebeginn!
- ggf. Blutkulturen
- Temperatur- und Kreislaufkontrolle
- CTG-Kontrolle

Klinik:

- Fieber (axillär $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
- mütterliche ($> 100\text{SpM}$) und fetale Tachykardie ($> 160\text{SpM}$)
- CRP $> 10 \text{ mg/l}$
- leukozytärer Fluor
- Leukozytose mit Linksverschiebung (frühzeitige Neutropenie prognostisch ungünstig! Cave Sepsis)
- mütterliche Symptome des Präschocks können diskret sein
- evtl. rasche Entwicklung eines septischen Krankheitsbildes (übelriechender Fluor, septische Temperaturen, in 10 % Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie, Thrombozytopenie)
- ggf. Procalcitonin-Bestimmung (ob Antibiose greift)

Therapie mit Antibiotikakombinationen

- z.B. Breitbandpenicillin, Gentamycin, Metronidazol
- Kombination mit Diflucan erhöht Antibiotika-Sensibilität
- 1 g Perfalgan i.v. bei $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, bei entsprechender Klinik früher
→ Niedermolekulares Heparin

Bei manifestem AIS ist die Entbindung anzustreben!

Die begonnene i.v. - Antibiose ist mind. bis zum 5. postpartalen Tag fortzuführen.

7.6 Quellenverzeichnis

- 1 *Allahyar J.* Premature Rupture of Membranes: Overview, Premature Rupture of Membranes (at Term), Premature Preterm Rupture of Membranes, 2018.
<https://emedicine.medscape.com/article/261137-overview?src=emailthis>
- 2 *AWMF online.* Leitlinie: Prävention und Therapie der Frühgeburt. LL 015-025, 2020
- 3 *Echebiri NC, McDoom MM, Pullen JA, Aalto MM, Patel NN, Doyle NM.* Placental alpha-microglobulin-1 and combined traditional diagnostic test. A cost-benefit analysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2015; 212(1): 77.e1-10
- 4 *Waters TP MBM.* The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *American journal of obstetrics and gynecology* 2009; 201(3): 230 – 240
- 5 *French JI MJA.* The pathobiology of premature rupture of membranes. *Seminars in Perinatology* 1996; 20(5): 344 – 368
- 6 *Bourne G.* The foetal membranes. A review of the anatomy of normal amnion and chorion and some aspects of their function. *Postgraduate medical journal* 1962; 38: 193 – 201
- 7 *Skinner SJ, Campos GA, Liggins GC.* Collagen content of human amniotic membranes: effect of gestation length and premature rupture. *Obstetrics and gynecology* 1981; 57(4): 487 – 489
- 8 *Draper D, McGregor J, Hall J, Jones W, Beutz M, Heine RP, Porreco R.* Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995; 173(5): 1506 – 1512
- 9 *Weyerstahl T SM (Hrsg).* Gynäkologie und Geburtshilfe. 4., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2013
- 10 *Hegewald E.* Drohende Frühgeburt an der UFK Rostock- Erregerspektrum, Resistenz und Effektivität der prophylaktischen Antibiotikatherapie. Dissertation Rostock, 2009
- 11 *AWMF online.* Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung. LL 015-029, 2010
- 12 *American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).* Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstetrics and gynecology* 2011; 117(4): 1019 – 1027
- 13 *Marre R, Battegay M, Trautmann M, Zimmerli W (Hrsg).* Klinische Infektiologie. Infektionskrankheiten erkennen und behandeln. 2., aktualisierte und erw. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer, 2008
- 14 *Friese K, Schäfer A, Hof H.* Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg, 2003
- 15 *AWMF online.* Leitlinie: Prophylaxe der Neugeborenensepsis (frühe Form) durch Streptokokken der Gruppe B. LL 024-020, 2016
- 16 *Mendling W, Niemann D, Tintelnot K.* Die vaginale Kolonisation durch Candidaarten unter besonderer Berücksichtigung von *Candida dubliniensis*. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2007; 67(10): 1132 – 1137
- 17 *Waites KB, Katz B, Schelonka RL.* Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clinical microbiology reviews* 2005; 18(4): 757 – 789
- 18 *Kilpatrick SJ, Patil R, Connell J, Nichols J, Studee L.* Risk factors for preivable premature rupture of membranes or advanced cervical dilation. A case control study. *American journal of obstetrics and gynecology* 2006; 194(4): 1168-74; discussion 1174-5

- 19 *Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, Johns KA.* Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995; 173(2): 590 – 596
- 20 *Bundesamt für Justiz.* Embryonenschutzgesetz. ESchG (BGBI. I S. 2746). Bundesanzeiger Verlag 1990; Stand 11/2011
- 21 *Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W.* Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *The Lancet* 2001; 357(9261): 979 – 988
- 22 *Gabbe SG (Hrsg).* *Obstetrics. Normal and problem pregnancies.* Seventh editionAufl. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017
- 23 *Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, Thornton JG, Crowther CA.* Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial). A randomised controlled trial. *The Lancet* 2016; 387(10017): 444 – 452
- 24 *van der Ham DP, van der Heyden JL, Opmeer BC, Mulder ALM, Moonen RMJ, van Beek JJJ, Franssen MTM, Bloemenkamp KWM, Sikkema JMM, Groot CJM, de Porath M, Kwee A, Woiski MD, Duvekot JJJ, Akerboom BMC, van Loon AJ, Leeuw JW, de Willekes C, Mol BWJ, Nijhuis JG.* Management of late-preterm premature rupture of membranes. The PPROMEXIL-2 trial. *American journal of obstetrics and gynecology* 2012; 207(4): 276.e1-10
- 25 *Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (KRINKO).* Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2007; 50(10): 1265 – 1303
- 26 *Gellermann H.* Rote Hand Brief SABA. RHB Kurzwirksame Beta-Agonisten für geburtshilfliche Indikationen - einschließlich Partusisten® (Fenoterol), 2013. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2013/rhb-partusisten.pdf?__blob=publicationFile&v=6
- 27 *Wallenborn J, Rohrbach A, Stepan H, Kühnert I, Olthoff D.* Das peripartale Lungenödem. Anästhesiologische Aspekte eines geburtshilflichen Notfalls. *Anästhesie und Intensivmedizin* 2004;(45): 341 – 350
- 28 *Bolz M, Stroth M, Gerber B.* Off-Label-Tokolyse - quo vadis? *Frauenarzt* 2014; 55(4): 338 – 342
- 29 *Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetto F, Helmer H, Hubinon C, Jacobsson B, Jørgensen JS, Lamont RF, Mikhailov A, Papantoniou N, Radzinsky V, Shennan A, Ville Y, Wielgos M, Visser GHA.* Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 2017; 30(17): 2011 – 2030
- 30 *Rath W KS.* Acute Tocolysis - a Critical Analysis of Evidence-Based Data. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2018; 78(12): 1245 – 1255
- 31 *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).* Preterm labour and birth NICE guideline. NG 25. 02.09.2019. Aufl., 2015
- 32 *Navathe R BV.* Tocolysis for Acute Preterm Labor: Where Have We Been, Where Are We Now, and Where are We Going? *American journal of perinatology* 2016; 33(3): 229 – 235
- 33 *Lamont RF.* Evidence-based labour ward guidelines for the diagnosis, management and treatment of spontaneous preterm labour. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2003; 23(5): 469 – 478

- 34 *American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstetrics and gynecology* 2016; 128(4): e155-64
- 35 *Conde-Agudelo A RR*. Transdermal nitroglycerin for the treatment of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2013; 209(6): 551.e1-551.e18
- 36 *American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*. Committee Opinion No 652: Magnesium Sulfate Use in Obstetrics. *Obstetrics and gynecology* 2016; 127(1): e52-3
- 37 *Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J, Brabant G, Bretelle F, Brun S, Doret M, Ducroux-Schouwely C, Evrard A, Kayem G, Maisonneuve E, Marcellin L, Marret S, Mottet N, Paysant S, Riethmuller D, Rozenberg P, Schmitz T, Torchin H, Langer B*. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2017; 210: 217 – 224
- 38 *Stones W*. Nifedipine for tocolysis. *The Lancet Global Health* 2016; 4(1): e24
- 39 *Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM*. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2015; 212(4): 505.e1-13
- 40 *McParland PC*. Obstetric management of moderate and late preterm labour. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2012; 17(3): 138 – 142
- 41 *Helmer H SH*. Frühgeburt: Pränatale und intrapartale Aspekte. In: Schneider H, Husslein PW, Schneider KTM (Hrsg). *Die Geburtshilfe Berlin, Heidelberg*: Springer Berlin Heidelberg, 2015: 1 – 75
- 42 *Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pastorek JG, Rao AV*. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *The Vaginal Infections and Prematurity Study Group*. *The New England journal of medicine* 1995; 333(26): 1737 – 1742
- 43 *Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, Das A, Vandorsten JP, Caritis SN, Thurnau G, Miodovnik M, Roberts J, McNellis D*. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000; 183(3): 662 – 668
- 44 *Eschenbach DA*. Ureaplasma urealyticum and premature birth. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1993; 17 Suppl 1: S100-6
- 45 *Cotch MF, Pastorek JG, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH, Eschenbach DA, Edelman R, Carey JC, Regan JA, Krohn MA, Klebanoff MA, Rao AV, Rhoads GG*. Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery. *The Vaginal Infections and Prematurity Study Group*. *Sexually transmitted diseases* 1997; 24(6): 353 – 360
- 46 *Thiel F, Wagner KJ, Friebe-Hoffmann U, Blohm M, Krüssel JS, Bender HG*. Retrospektive Untersuchung zum vorzeitigen Blasensprung bei 250 Geburten – Keine Begünstigung einer aufsteigenden Infektion durch die Lungenreifeninduktion. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 2004; 207(S 2)
- 47 *Krohn MA, Hillier SL, Nugent RP, Cotch MF, Carey JC, Gibbs RS, Eschenbach DA*. The genital flora of women with intraamniotic infection. *Vaginal Infection and Prematurity Study Group*. *The Journal of infectious diseases* 1995; 171(6): 1475 – 1480

- 48 *Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, Hillier SL.* The vaginal inflammatory milieu and the risk of early premature preterm rupture of membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005; 192(1): 213 – 218
- 49 *Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, Terzidou V, Holmes E, Nicholson JK, Bennett PR, MacIntyre DA.* Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC medicine* 2018; 16(1): 9
- 50 *Langer M.* Frühgeburt und intrauterine Infektion. *Österreichische Ärztezeitung* 2018;(15/16): 24 – 27
- 51 *Adams-Chapman I.* Long-term impact of infection on the preterm neonate. *Seminars in Perinatology* 2012; 36(6): 462 – 470
- 52 *Wang EE, Ohlsson A, Kellner JD.* Association of Ureaplasma urealyticum colonization with chronic lung disease of prematurity: results of a metaanalysis. *The Journal of pediatrics* 1995; 127(4): 640 – 644
- 53 *AWMF online.* Leitlinie: Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. LL 024-008, 2019
- 54 *Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M.* Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early human development* 2012; 88 Suppl 2: S69-74
- 55 *Zaidi AK, Knaut AL, Mirrett S, Reller LB.* Value of routine anaerobic blood cultures for pediatric patients. *The Journal of pediatrics* 1995; 127(2): 263 – 268
- 56 *Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, van Meurs KP, Bizzarro MJ, Goldberg RN, Frantz ID, Hale EC, Shankaran S, Kennedy K, Carlo WA, Watterberg KL, Bell EF, Walsh MC, Schibler K, Laptook AR, Shane AL, Schrag SJ, Das A, Higgins RD.* Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127(5): 817 – 826
- 57 *Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A.* Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *The Lancet. Infectious diseases* 2003; 3(4): 201 – 213
- 58 *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ).* NEO-KISS (Surveillance System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstationen), 2016. <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/neo-kiss/>
- 59 *Bundesverband "Das frühgeborene Kind" e.V.* Pressemappe "Das frühgeborene Kind", 2018. https://www.fruehgeborene.de/sites/default/files/field_page_file/pm_2018_web.pdf
- 60 *AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH.* Bundesauswertung Neonatologie zum Erfassungsjahr 2014 Göttingen, 2015
- 61 *AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH.* Bundesauswertung Neonatologie zum Erfassungsjahr 2013 Göttingen, 2014
- 62 *Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD.* Intensive care for extreme prematurity-- moving beyond gestational age. *The New England journal of medicine* 2008; 358(16): 1672 – 1681
- 63 *Göpel W.* Komplikationen bei Frühgeborenen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2016; 164(8): 668 – 672
- 64 *Stichtenoth G, Demmert M, Bohnhorst B, Stein A, Ehlers S, Heitmann F, Rieger-Fackeldey E, Olbertz D, Roll C, Emeis M, Mögel M, Schiffmann H, Wieg C, Wintgens J, Herting E, Göpel W, Härtel C.* Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: data of the birth year 2010 cohort of the German Neonatal Network. *Klinische Pädiatrie* 2012; 224(4): 276 – 281

- 65 *Rüdiger M.* Bronchopulmonale Dysplasie. In: *Neonatologie - Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen* [Hübler A, Jorch G (Hrsg.)]. 2. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2019
- 66 *Jobe A BE.* Bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;(163): 1723 – 1729
- 67 *AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH.* Bundesauswertung Neonatologie zum Erfassungsjahr 2010 Göttingen, 2011
- 68 *AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH.* Bundesauswertung Neonatologie zum Erfassungsjahr 2011 Göttingen, 2012
- 69 *AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH.* Bundesauswertung Neonatologie zum Erfassungsjahr 2012 Göttingen, 2013
- 70 *Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W.* Caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England journal of medicine* 2006; 354(20): 2112 – 2121
- 71 *BQS-Institut im Auftrag des Qualitätsbüros bei der KGMV.* Jahresauswertung Neonatologie 2014. Klinikum Südstadt Rostock und Mecklenburg-Vorpommern gesamt 2014;
- 72 *BQS-Institut im Auftrag des Qualitätsbüros bei der KGMV.* Jahresauswertung Neonatologie 2013. Klinikum Südstadt Rostock und Mecklenburg-Vorpommern gesamt 2013;
- 73 *BQS-Institut im Auftrag des Qualitätsbüros bei der KGMV.* Jahresauswertung Neonatologie 2012. Klinikum Südstadt Rostock und Mecklenburg-Vorpommern gesamt 2012;
- 74 *BQS-Institut im Auftrag des Qualitätsbüros bei der KGMV.* Jahresauswertung Neonatologie 2011. Klinikum Südstadt Rostock und Mecklenburg-Vorpommern gesamt 2011;
- 75 *BQS-Institut im Auftrag des Qualitätsbüros bei der KGMV.* Jahresauswertung Neonatologie 2010. Klinikum Südstadt Rostock und Mecklenburg-Vorpommern gesamt 2010;

8 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung meiner Promotionsarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuallererst gebührt mein Dank dabei Herrn Prof. Dr. med. Volker Briese für die Themenvergabe meiner Doktorarbeit. Weiterhin gilt mein Dank Herrn PD. Dr. med. habil. Dirk M. Olbertz für die Übernahme und Betreuung der Arbeit nach dem Ausscheiden von Prof. Briese aus dem aktiven Dienst. Ganz besonders danke ich auch Herrn Dr. med. Michael Bolz für die kontinuierliche Unterstützung während der Anfertigung meiner Arbeit.

Ich bedanke mich außerdem bei Frau Dr. med. Ellen Mann für die Hilfe bei der Einsichtnahme in die Kreißsaal-SOPs der Universitätsfrauen- und Poliklinik Rostock sowie bei Frau PD Dr. med. habil. Angrit Stachs für die Anregungen zur Überarbeitung meiner statistischen Daten.

Mein Dank gilt weiterhin dem Arbeitsbereich „Biostatistik“ des Instituts für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung (IBIMA) unter Leitung von PD Dr. Änne Glass und insbesondere Herrn Frank Weber für die Unterstützung bei der Anfertigung meiner statistischen Berechnungen.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Dr. med. Bernd Kortmann, der mir den notwendigen Anstoß gegeben hat, meine Arbeit fortzusetzen und zu beenden sowie bei Frau Dr. med. Sophie Niendorf und Frau Silvia Seifert für das Korrekturlesen meiner Promotionsarbeit.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken – insbesondere bei meinen Eltern, meinem Mann und meinem Sohn – für die Motivation und das Verständnis, welche die Fertigstellung dieser Arbeit erst ermöglicht haben.

Rostock, 19.12.2021

9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Katja Schröder, eidesstattlich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Abschnitte habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich versichere außerdem, dass ich die vorgelegte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Die Dissertation wurde unter Betreuung von PD Dr. med. habil. Dirk M. Olbertz, Chefarzt der Klinik für Neonatologie am Klinikum Südstadt Rostock, in enger Kooperation mit der Geburtsmedizin der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock unter Leitung von Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber erstellt. Die Betreuung aus der Universitätsfrauenklinik erfolgte durch Herrn Dr. med. Michael Bolz.

Rostock, 19.12.2021