

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Tanja Fehm

Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen sowie Rezidivraten nach
gewebeschonender Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP)
bei Zervixdysplasie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Jule Alena Lieb
2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Monika Hampf

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Höhn

I. Zusammenfassung

Die Infektion durch das humane Papillomavirus (HPV) ist eine der häufigsten sexuell übertragbaren Viruserkrankungen. Bei Persistenz der Infektion können Zeldysplasien (CIN) und Karzinome der *Cervix uteri* entstehen. Bei Vorliegen einer fortgeschrittenen Dysplasie (CIN3) ist laut S3-Leitlinien eine operative Sanierung indiziert. In der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) wird hierfür bei Frauen im gebärfähigen Alter die gewebeschonende *Loop Electrosurgical Excision Procedure* (LEEP) angewandt. Diese Operationsmethode wird in der Literatur häufig mit einem erhöhten Risiko für Schwangerschafts- sowie Geburtskomplikationen in Verbindung gebracht. Auch bei gewebeschonender Durchführung der LEEP ist eine in sano Resektion des dysplastischen Gewebes wichtig, um ein Voranschreiten der Zellveränderung oder das Auftreten von Rezidiven zu vermeiden. Wir untersuchten, ob Frauen nach Durchführung einer gewebeschonenden LEEP am UKD ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit, für ein niedriges Geburtsgewicht, für Aborte oder für Rezidive einer CIN aufweisen.

In dieser retrospektiven Studie kontaktierten wir 831 Patientinnen mittels eines Fragebogens. Die Angaben von 240 Patientinnen mit 91 Einlingsgeburten konnten in die Studie aufgenommen werden. Als Kontrollgruppe dienten 956 Einlingsgeburten. Mittels Fisher- und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test untersuchten wir, ob es statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe gibt. Wir wandten zudem eine logistische Regression an, um den Kausalzusammenhang zwischen einzelnen Faktoren der LEEP auf Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen sowie Rezidivität herauszufinden.

In unserer Studiengruppe lag der Anteil an Frühgeburten bei 9,89%. Wir konnten keine Unterschiede an Frühgeburtlichkeit (< 37 SSW ($p = 0,27$), < 34 SSW ($p = 0,306$), < 32 SSW ($p = 0,103$)) und des Geburtsgewichts (< 2500 g ($p = 0,539$), < 2000 g ($p = 0,763$)) zwischen der Studien- und Kontrollgruppe nachweisen. Patientinnen tragen nach LEEP im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch ein höheres Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung (Odds = 2,8272, $p = 0,008$) und für vaginale Infektionen ($p = 0,053$). In der kausalen Analyse scheinen weder das Volumen (OR = 0,6516 $p = 0,2901$) noch die Tiefe (OR = 1,1591, $p = 0,9226$) des entnommenen Gewebes oder die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats (OR = 1,2606, $p = 0,8636$) oder der zeitliche Abstand zwischen LEEP und Geburt (OR = 1,0056, $p = 0,1826$) Frühgeburtlichkeit zu beeinflussen. Der Anteil an Frühaborten nach Durchführung der LEEP lag bei 11,88%. Auch hier beeinflussen weder die Tiefe (OR = 2,4197, $p = 0,5325$) noch das Volumen (OR = 0,3797, $p = 0,3007$) des Exzidats oder die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats (OR = 4,6615, $p = 0,2691$) das Auftreten eines Frühaborts, wohl aber der Zustand nach stattgehabtem Frühabort (OR = 7,6067, $p = 0,0329$). Nach Durchführung einer LEEP am UKD musste bei 4,17% eine Re-Operation erfolgen. Ein Einfluss durch die Tiefe (OR = 0,3467, $p = 0,5863$) oder das Volumen (OR = 0,5037, $p = 0,4188$) des entnommenen Gewebes, den Schweregrad der CIN ($p = 0,7482$) oder die ektozervikale ($p = 0,8604$) oder endozervikale ($p = 0,9933$) Absetzung auf die Rezidivität liegt nicht vor. Die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats erweist sich als protektiver Faktor gegenüber einem Rezidiv (OR = 0,0811, $p = 0,0024$).

Zusammenfassend zeigt sich nach Durchführung einer LEEP am UKD ein erhöhtes Risiko für vaginale Infektionen und für vorzeitige Blasensprünge. Ein Einfluss der LEEP auf Frühgeburtlichkeit oder Frühaborte zeigt sich in der Kausalanalyse nicht. Trotz gewebeschonender Durchführung der LEEP erweist sich das Rezidivrisiko als sehr gering. Die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats erscheint hier als protektiver Faktor.

II. Abstract

The infection with Human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted viral diseases. If the infection persists, cell dysplasia (CIN) and carcinoma of the uterine cervix can develop. If advanced dysplasia (CIN3) is detected, surgical treatment is recommended according to the S3-guidelines. The University Gynaecological Hospital in Düsseldorf (UKD) performs a tissue-protecting Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) on women of childbearing age that are diagnosed with CIN3. This procedure is associated in the literature with an increased risk of complications during pregnancy and birth. And in despite the tissue-friendly execution of the LEEP an in sano resection of the dysplastic tissue is important. In this study we investigate whether the tissue-protecting LEEP increases the risk of premature birth, low birth weight, miscarriage or recurrence of cell dysplasia.

We develop a questionnaire and gather information from 240 patients that underwent a LEEP at the UKD. 91 of these patients went on to give birth to a singleton. We use a sample of 956 (non-LEEP) singleton births as control group. We first examine whether there are statistically significant differences between the treatment and control groups using the Fisher- and the Wilcoxon signed-rank tests. Using a logistic regression, we also investigate whether patient-specific aspects of the LEEP, such as tissue removal or endocervical resection, have a causal impact on pregnancy and birth complications, as well on the recurrence of CIN.

The rate of premature births is 9.89% in our treatment group. We do not find statistically significant differences in premature births (< 37 weeks of gestation ($p = 0.27$), < 34 weeks of gestation ($p = 0.306$), < 32 weeks of gestation ($p = 0.103$)) and low birth weight (< 2500g ($p = 0.539$), < 2000g ($p = 0.763$)) between the treatment and control groups. LEEP patients do, however, have a higher risk of a premature rupture of membranes (Odds = 2.8272, $p = 0.008$) and vaginal infections ($p = 0.053$) compared to the control group. In the causal analysis, we do not find evidence that the likelihood of a premature birth is affected by the volume (OR = 0.6516 $p = 0.2901$) or the depth (OR = 1.1591, $p = 0.9226$) of the removed tissue, nor by the removal of an additional endocervical tissue (OR = 1.2606, $p = 0.8636$) or the time interval between the LEEP and birth (OR = 1.0056, $p = 0.1826$).

The rate of miscarriage after undergoing the LEEP is 11.88% in our treatment group. Neither the depth (OR = 2.4197, $p = 0.5325$) nor the volume (OR = 0.3797, $p = 0.3007$) of the removed tissue nor an endocervical resection (OR = 4.6615, $p = 0.2691$) affect the likelihood of a miscarriage. Our results indicate that a prior miscarriage increases the risk of a further miscarriage after the LEEP (OR = 7.6067, $p = 0.0329$). After performing a LEEP at the UKD, 4.17% of the patients had to undergo a further operation. Neither the depth (OR = 0.3467, $p = 0.5863$) nor the volume (OR = 0.5037, $p = 0.4188$) of the removed tissue affect the chance of further surgeries post-LEEP. The severity of the CIN ($p = 0.7482$), the status of the ectocervical margins ($p = 0.8604$) and of the endocervical margins ($p = 0.9933$) also do not impact the likelihood of further surgeries. Removing additional endocervical tissue appears to protect against the recurrence of CIN (OR = 0.0811, $p = 0.0024$).

In summary, after performing a LEEP at the UKD, there is an increased risk of vaginal infections and premature rupture of membranes. The causal analysis does not show any influence of LEEP on preterm birth or early miscarriage. The removal of an additional endocervical tissue appears here as a protective factor against the recurrence of CIN.

III. Abkürzungsverzeichnis

AGC	Atypical endocervical or endometrial or glandular cells
AIS	Adenocarcinoma in situ
Alterskat.	Alterskategorie
aOR	Adjusted Odds Ratio
APGAR	Appearance, Pulse, Grimace, Activity und Respiration Index zur standardisierten Beurteilung des klinischen Zustands eines Neugeborenen
aQua	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
ASC-H	Atypical squamous cells - cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion
ASC-US	Atypical squamous cells - undetermined significance
BMI	Body-Mass-Index in kg/m ²
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia oder zervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
cm	Zentimeter
CTG	Cardiotocography oder Kardiotokografie
DDC	Dewey Decimal Classification
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EPH	Edema Proteinuria Hypertension bei EPH-Gestose oder Präeklampsie
EUG	Extrauterin gravidität
g	Gramm
H0	Nullhypothese
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count bei HELLP-Syndrom
HIV	Human immunodeficiency virus
HPV	Humanes Papillomavirus/humane Papillomaviren
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion
HSV2	Herpes-simplex-Virus 2
IFCPC	International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
J.	Jahre

KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
LEEP	Loop electrosurgical excision procedure
LLETZ	Large loop excision of the transformation zone
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion
mm	Millimeter
NILM	Negative for intraepithealial lesion or malignancy
NOS	Not otherwise specified
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
Pap-Test	Papanicolaou-Test
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
PPROM	Preterm premature rupture of membranes
PROM	Premature rupture of membranes/Prelabor rupture of membranes
PTD	Preterm delivery
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SAP	System, Anwendungen und Produkte (Unternehmens-Informationssystem)
SD	Standardabweichung
SG	Studiengruppe
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
STIKO	Ständige Impfkommision am Robert-Koch-Institut
TZ	Transformationszone
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VBS	Vorzeitiger Blasensprung
VLP	Virus like particles
VWTK	Vorzeitige Wehentätigkeit
WHO	World Health Organization
ZPG	Zylinder-Plattenepithel-Grenze

IV. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Erster Teil: Humane Papillomaviren (HPV).....	1
1.1.1 HPV-Infektion.....	1
1.1.2 Virologie.....	1
1.1.3 Pathogenese der HPV-Infektion.....	2
1.1.4 Epidemiologie.....	3
1.1.5 Prävention der HPV-induzierten Zervixdysplasie.....	4
1.1.6 Therapieoptionen der HPV-induzierten Zervixdysplasie.....	8
1.1.7 Rezidiv-Risiko nach Konisation.....	10
1.2 Zweiter Teil: Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen nach Konisation.....	10
1.2.1 Frühgeburtlichkeit.....	10
1.2.2 Zervixinsuffizienz und (früher) vorzeitiger Blasensprung.....	15
1.2.3 Abort.....	16
1.3 Zielsetzung.....	17
2. Material und Methoden.....	18
2.1 Patientenkollektiv.....	18
2.2 Patientengut der Dysplasie-Sprechstunde.....	19
2.3 Präoperatives Management.....	19
2.4 Operatives Management - Durchführung der LEEP.....	19
2.5 Kontrollgruppe.....	20
2.6 Gestaltung des Fragebogens.....	20
2.7 Ethikvotum.....	21
2.8 Versand der Fragebögen.....	21
2.9 Auswertung der Fragebögen und Zusammentragen archivierter Daten.....	21
2.10 Statistik.....	23
3. Ergebnisse.....	24
3.1 Erster Teil: Deskription der Daten.....	24
3.1.1 Daten der Patientinnen.....	24
3.1.2 Präoperative Befunde.....	25
3.1.3 Operationsdetails.....	27
3.1.4 Schwangerschaft und Geburt nach LEEP.....	29
3.1.5 Einlingsschwangerschaften nach LEEP.....	30
3.1.6 Schwangerschaften und Geburten vor LEEP.....	33
3.1.7 Frühgeburten in gesonderter Betrachtung.....	34
3.1.8 Abort nach LEEP.....	35
3.1.9 Rezidiv nach LEEP.....	36
3.1.10 Daten der Kontrollgruppe.....	37
3.1.11 Gegenüberstellung der Studien- und der Kontrollgruppe.....	38

3.2 Zweiter Teil: Kausale Analyse - Logistische Regression.....	41
3.2.1 Hat die Durchführung einer LEEP Einfluss auf Frühgeburtlichkeit, ein niedriges Geburtsgewicht oder das Auftreten eines (frühen) vorzeitigen Blasensprungs?.....	41
3.2.2 Welche Charakteristika der LEEP haben einen Einfluss auf Frühgeburtlichkeit?.....	42
3.2.3 Welche Charakteristika der LEEP haben einen Einfluss auf das Auftreten eines Frühaborts?.....	43
3.2.4 Welche Charakteristika der LEEP haben einen Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs?.....	44
4. Diskussion.....	46
4.1 Altersverteilung bei LEEP.....	46
4.2 Besteht eine Übertherapie?.....	46
4.3 Frühgeburtlichkeit nach LEEP.....	47
4.3.1 Ergebnisse der vorliegenden Literatur.....	47
4.3.2 Eigene Daten.....	53
4.4 Niedriges Geburtsgewicht nach LEEP.....	54
4.5 Genese der Frühgeburtlichkeit nach LEEP.....	56
4.5.1 (Früher) vorzeitiger Blasensprung nach LEEP.....	56
4.5.2 Vorzeitige Wehentätigkeit nach LEEP.....	57
4.5.3 Weitere schwangerschaftsassozierte Komplikationen nach LEEP..	57
4.6 Geburtsmodus nach LEEP.....	58
4.7 Infektionen in der Schwangerschaft nach LEEP.....	59
4.8 Zeitlicher Abstand LEEP/Geburt und Frühgeburtlichkeit.....	59
4.9 Größe des Exzidats und Frühgeburtlichkeit.....	60
4.10 Endozervikales Nachresektat und Frühgeburtlichkeit.....	61
4.11 Abort nach LEEP.....	62
4.11.1 Einfluss des zeitlichen Abstands zwischen LEEP und Schwangerschaft.....	62
4.11.2 Einfluss der Größe des Exzidats.....	63
4.11.3 Abort in der Vorgeschichte.....	63
4.12.4 Spätabort nach LEEP.....	63
4.12 Rezidiv nach LEEP.....	64
4.12.1 Einfluss des Schweregrads der Dysplasie.....	65
4.12.2 Einfluss der Größe des intraoperativ entfernten Exzidats.....	65
4.12.3 Einfluss einer non in sano Resektion.....	65
4.12.4 Einfluss der Entnahme eines endozervikalen Nachresektats.....	66
4.13 Diskussion des Materials und der Methoden - Stärken und Schwächen.....	67
4.14 Schlussfolgerung und Ausblick.....	69
5. Literatur und Quellenverzeichnis.....	70
6. Anhang.....	90
6.1 Anschreiben.....	90
6.2 Fragebogen.....	92
6.3 Einverständniserklärung.....	98

6.4 Weitere Ergebnisse.....	99
6.4.1 Ausführung der Daten der Studiengruppe.....	99
6.4.2 Ausführung der Daten der Kontrollgruppe.....	100
6.4.3 Gegenüberstellung der Studien- und der Kontrollgruppe - Ergänzung...	106
6.4.4 Exakter Fisher-Test - Ergänzung.....	108
6.4.5 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test - Ergänzung.....	111
6.5 Excel-Dateien, R- und Matlab-Skripte.....	112
Danksagung.....	113

1. Einleitung

Die Infektion durch das humane Papillomavirus (HPV) ist eine der am häufigsten durch sexuelle Kontakte übertragbaren Viruserkrankungen (1). Fast 80% aller sexuell aktiven Menschen infizieren sich im Laufe ihres Lebens mit dem HPV. Meistens erfolgt die Erstinfektion kurz nach dem ersten sexuellen Kontakt, wobei die Infektion durch engen Schleimhautkontakt erfolgt (2). In den meisten Fällen heilt die Infektion folgenlos aus, in ca. 10% der Fälle kommt es allerdings zu einer Persistenz der Infektion, welche die Entstehung von Zeldysplasien und ggf. Neoplasien der *Cervix uteri* begünstigen kann. So sind derzeit bundesweit knapp eine halbe Million Frauen an einer HPV-vermittelten zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN1-3) erkrankt.

Dank Vakzinationen gegen das HPV und Früherkennungsuntersuchungen mit zytologischem Abstrich der Portio uteri können Zellveränderungen verhindert oder zumindest frühzeitig erkannt werden. Bei Vorliegen einer fortgeschrittenen Zellveränderung (CIN3) ist laut Leitlinien eine operative Sanierung indiziert. In der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) wird dazu die *Loop Electrosurgical Excision Procedure* (LEEP) angewandt. Diese Methode ist nicht frei von Nebenwirkungen und zeigt in der Literatur ein uneinheitliches Bild bezüglich der Komplikationen, die in einer folgenden Schwangerschaft auftreten können. Mittels LEEP wird dysplastisch verändertes Gewebe der *Cervix uteri* entfernt. Gewebe, das in zukünftigen Schwangerschaften als potentielles Stützgewebe fungieren könnte. Bei operierten Frauen zeigt sich aufgrund einer mangelnden Stütze das Risiko für die Entwicklung einer Zervixinsuffizienz und/oder eines (frühen) vorzeitigen Blasensprungs erhöht, was seinerseits einen häufigen Grund für Frühgeburtlichkeit darstellt. Frühgeburtlichkeit gilt als einer der Hauptrisikofaktoren für perinatale Morbidität und Mortalität. Um dieses Risiko zu vermindern, wird bei Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung am UKD besonders gewebeschonend operiert. Dennoch ist eine in sano Resektion des dysplastischen Gewebes wichtig, um ein Fortschreiten der Zellveränderungen und/oder die Entwicklung eines Karzinoms zu verhindern.

Auch eine erhöhte Abortneigung wird mit der LEEP-Konisationen in Zusammenhang gebracht. Durch die Veränderung der *Cervix uteri* und somit auch der Mikroumgebung könnte zudem auch die Fruchtbarkeit beeinflusst sein (3,4,5,6).

1.1 Erster Teil: Humane Papillomaviren (HPV)

1.1.1 HPV-Infektion

Die Infektion durch das humane Papillomavirus (HPV) ist eine der häufigsten sexuell übertragbaren Viruserkrankungen (1). Es infizieren sich fast 80% aller sexuell aktiven Menschen im Laufe ihres Lebens mit dem HPV. Laut den Untersuchungen von Petry et al. (2013) und Iftner et al. (2010) zeigte sich in einer Kohorte nicht geimpfter Frauen zwischen dem 10. bzw. 20. bis 30. Lebensjahr eine HPV-Prävalenz von über 20% (7,8).

1.1.2 Virologie

Man unterscheidet aktuell mehr als 150 (insgesamt 176) verschiedene Typen des humanen Papillomavirus, von denen 40 die *Cervix uteri* infizieren können.

Die HPV-Typen werden je nach ihrem onkogenen Risikopotential in Niedrigrisiko- (*low risk*-) Typen, die nicht mit einem kanzerogenen Potenzial assoziiert werden, wohl aber *Condylomata acuminata* verursachen können, und in Hochrisiko- (*high risk*-) Typen, die mit einem erhöhten Risiko einer Entwicklung eines Zervixkarzinoms oder einer seiner Vorstufen (CIN3) assoziiert sind, unterteilt (2). Zu den Hochrisiko-Typen zählen die Subtypen 16, 18, 31 und 33, aber auch 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 und 82. Unter den Hochrisiko-Typen sind vor allem die HPV-Subtypen 16 und 18 mit dem höchsten karzinogenen Potenzial assoziiert. Diese beiden Subtypen können bei 70% aller Zervixkarzinome und dessen Vorstufen nachgewiesen werden (2,9,10,11).

Aber humane Papillomaviren sind nicht nur mit der Entwicklung von Zervixdysplasien und Zervixkarzinomen assoziiert. Humane Papillomaviren können auch das Auftreten von Vulva-, Vaginal-, Penis- und Analkarzinomen sowie die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- Halsbereiches (Oropharynx-/Larynxkarzinome) begünstigen (12).

1.1.3 Pathogenese der HPV-Infektion

Ein Großteil (80-90%) der Infektionen durch humane Papillomaviren heilt folgenlos aus. Bei Persistenz einer HPV-Infektion mit einem der HPV-Hochrisiko-Subtypen steigt allerdings das Entstehungsrisiko einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (abgekürzt CIN), auch Dysplasie genannt. Eine zervikale intraepitheliale Neoplasie kann im weiteren Verlauf in ein Zervixkarzinom übergehen (Abb. 1). Dies betrifft drei bis sechs Prozent der infizierten Frauen (13).

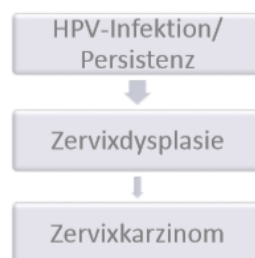


Abb. 1: Pathogenese der HPV-Infektion.

Verschiedene Risikofaktoren können die Entstehung eines Zervixkarzinoms beschleunigen bzw. die Wahrscheinlichkeit einer folgenlosen Ausheilung einer HPV-Infektion reduzieren. Dazu zählen u.a. eine frühe sexuelle Aktivität, Promiskuität, eine positive Raucheranamnese und eine Immunsuppression (HIV, medikamentös induziert, etc.) sowie eine Co-Infektion mit anderen sexuell übertragbaren Erregern (2,14,15,16,17,18). Auch die jahrelange Einnahme (> 5 Jahre) oraler Kontrazeptiva scheint die Progression einer zervikalen intraepithelialen Dysplasie in ein Zervixkarzinom zu beschleunigen. Hier wird die Wirkung des Östrogens als Ursache vermutet (14,15,19,20). Ein niedriger sozio-ökonomischer Status wird ebenfalls häufig als Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms oder einer seiner Vorstufen diskutiert. Dies erklärt sich wohl vor allem durch die geringere Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen.

Die Infektion mit einem der Hochrisiko-Subtypen des humanen Papillomavirus scheint der maßgebliche Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms zu sein. So kann fast jedes (99,7% laut S3-Leitlinie) Zervixkarzinom mit einer Infektion mit einem der HPV-

Hochrisiko-Subtypen assoziiert werden (2,17). Ein weiterer Risikofaktor ist die zeitliche Dauer der HPV-Infektion, bzw. die Viruspersistenz.

Die Infektion mit dem HPV kann zu einer Veränderung bzw. Dysplasie des Gewebes des Gebärmutterhalses führen. Diese dysplastischen Veränderungen können in drei Schweregrade eingeteilt werden: leichte, mäßige und schwere Dysplasien. Gleichbedeutend mit einer Dysplasie ist die Bezeichnung zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN: *cervical intraepithelial neoplasia*). Eine CIN1 beschreibt eine leichte Dysplasie, eine CIN2 eine mittelgradige Dysplasie und eine CIN3 eine schwere Dysplasie. Die mittelgradigen und schweren Dysplasien können auch als höhergradige Dysplasie zusammengefasst werden und sind direkte Vorstufen eines invasiven Plattenepithelkarzinoms.

In den meisten Fällen heilen eine CIN1 (in 60% der Fälle) und auch eine CIN2 (in 40% der Fälle) folgenlos aus (Abb. 2). Bei Vorliegen einer CIN3 liegt der Anteil einer spontanen Ausheilung nur noch bei 33%. Das Risiko für die Ausbildung eines invasiven Karzinoms beträgt allerdings über 12% (21). Eine CIN3 stellt somit eine obligate Präkanzerose dar.

Tab. 3.2 Progressions- und Regressionswahrscheinlichkeit einer zervikalen Präkanzerose. (Adaptiert nach Östör 1993)

Schweregrad	Regression [%]	Persistenz [%]	Progression zu CIN3 [%]	Invasion [%]
CIN1	60	30	10	1
CIN2	40	40	20 %	5
CIN3	33	Keine Angabe	Entfällt	>12

Abb. 2: Progressions- und Regressionswahrscheinlichkeit einer CIN. (CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie) (22).

Laut Schiffman et al. (2011) entwickelt sich in einem Zeitfenster von bis zu 30 Jahren aus einer CIN3 ein Karzinom (23).

Höhergradige Dysplasien bedürfen einer operativen Behandlung und werden leitliniengerecht durch eine Konisation behandelt. Leichtgradige Dysplasien hingegen werden verlaufskontrolliert, da sie ein hohes Spontanheilungspotential aufweisen (17).

1.1.4 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom ist weltweit das vierthäufigste Karzinom der Frau (nach dem Mammakarzinom, dem kolorektalen Karzinom und dem Bronchialkarzinom) und das zweithäufigste gynäkologische Karzinom (nach dem Mammakarzinom) (2,24). Zudem stellt das Zervixkarzinom die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache weltweit dar. Im Jahr 2012 erkrankten weltweit insgesamt 527.600 Frauen an einem Zervixkarzinom und 265.700 verstarben infolge eines Zervixkarzinoms (25,26,27).

In Deutschland stellt das Zervixkarzinom das zwölft häufigste Karzinom dar. Unter den gynäkologischen Neoplasien tritt das Zervixkarzinom nach dem Mammakarzinom, dem Endometriumkarzinom und dem Ovarialkarzinom am vierthäufigsten auf. Die Anzahl an Neuerkrankungen am Zervixkarzinom betrug im Jahr 2016 deutschlandweit 4.380 Fälle. Insgesamt 1.562 Frauen verstarben 2016 in Deutschland an einem Zervixkarzinom (27).

Die höchste Inzidenz bereits invasiver Karzinome liegt aktuell im Alter von 35-60 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 53 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter für ein *Carcinoma in situ* beträgt ca. 33 Jahre (27).

1.1.5 Prävention der HPV-induzierten Zervixdysplasie

Da die Infektion mit dem humanen Papillomavirus meist unbemerkt verläuft und auch die Entwicklung einer HPV-induzierten Zervixdysplasie asymptomatisch ist, haben sich sekundärpräventive Maßnahmen in Form einer Detektion von Zellveränderungen mittels eines zytologischen Abstrichs (Pap-Abstrich) bzw. einer HPV-Testung sowie einer differentialkolposkopischen Untersuchung beim Gynäkologen als unerlässlich in der Verhinderung der Entwicklung eines Zervixkarzinoms erwiesen.

Mithilfe von Screening-Untersuchungen gelingt es, schon frühzeitig Zellveränderungen zu detektieren. So zeigte sich in einer Studie von Marquardt et al. (2011), dass in einer Gruppe von Frauen mit diagnostiziertem Zervixkarzinom 60% im vorausgegangenem 5 Jahres-Zeitraum keine Früherkennungsmaßnahmen in Anspruch genommen haben. Bei 31% wurde keine jährliche Vorsorge durchgeführt. Bei den Frauen mit fehlenden Screening-Untersuchungen zeigten sich zudem bereits fortgeschrittene Tumoren (28).

a) Sekundärpräventive Maßnahmen

- Pap-Abstrich

Die Einführung der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung im Jahr 1971 war ein Meilenstein in der Eindämmung der Zervixkarzinom-Erkrankungsfälle. Seitdem hat jede Frau ab dem 20. Lebensjahr Anrecht auf eine jährliche Vorsorgeuntersuchung, bestehend aus einer vaginalen Zervixuntersuchung und einer zytologischen Untersuchung mittels eines Pap-Abstrichs. So konnte seit den Siebzigerjahren deutschlandweit mit Hilfe des Screening-Programms, in Form eines Pap-Abstrichs, die Anzahl der Zervixkarzinome um 70% reduziert werden (29). Zuvor war das Zervixkarzinom bundesweit die häufigste maligne Neoplasie der Frau.

Die Durchführung des Pap-Abstrichs ist kostengünstig und einfach. Leider weist der Pap-Abstrich bei einer hohen Spezifität von über 98% nur eine geringe Sensitivität von 51% auf (30). Dies bedeutet, dass der Pap-Abstrich einen Großteil der Gesunden richtig erfasst, allerdings bei fast der Hälfte der Erkrankten ein falsch negatives Ergebnis darstellt. Aufgrund der mangelnden Sensitivität wird der Pap-Abstrich häufig mit einer HPV-Testung kombiniert.

Die zytologischen Befunde des Pap-Abstriches werden seit Juli 2014 bzw. Januar 2015 nach der Münchner Nomenklatur III gruppiert (Abb. 3 und Abb. 4). Davor galt die Einteilung nach der Münchner Nomenklatur II. In beiden Nomenklaturen bilden die Subgruppen das Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms ab. In der alten Münchener Nomenklatur II ließ ein Abstrich mit dem Ergebnis eines PapIIID keine Unterscheidung zwischen einer leichtgradigen (CIN1) bzw. einer mäßiggradigen (CIN2) Dysplasie zu. Es erfolgte in der veränderten Münchener Nomenklatur III eine Einteilung der PapIIID in zwei Gruppen: ein PapIIID1 beschreibt somit leichtgradige Dysplasien und ein PapIIID2 mäßiggradige Dysplasien.

Im angelsächsischen Bereich wird das Bethesda-System benutzt. Der Nachteil dieses Systems ist die fehlende Unterscheidung mäßiggradiger von schweren Dysplasien. So werden CIN2- und CIN3-Veränderungen als hochgradige Läsionen klassifiziert, was zu

einer Übertherapie der Patientinnen mit CIN2-Dysplasien führen kann. 40% der CIN2-Läsionen zeigen sich schließlich laut Ostör et al. (1993) spontan regredient (21) (Abb. 2, S. 3).

Art der Dysplasie	WHO-Nomenklatur (histologisch)	Bethesda-System (zytologisch)	Münchener Nomenklatur (zytologisch)
Leichte Dysplasie	CIN 1	LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion)	Pap IIID
Mäßige Dysplasie	CIN 2	HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion)	Pap IVa
Schwere Dysplasie / Carcinoma in situ	CIN 3		

Abb. 3: Gegenüberstellung der verschiedenen Nomenklaturen. (WHO = World Health Organization; CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie) (31).

Gruppe	Definition	Korrelat im Bethesda System
o	Unzureichendes Material → Abstrichwiederholung	Unsatisfactory for evaluation
I	Unauffällige und unverdächtige Befunde → Abstrich im Vorsorgeintervall	NILM
II-a	Unauffällige Befunde bei auffälliger Anamnese → ggf. zytologische Kontrolle wegen auffälliger Anamnese (zytologischer/histologischer/kolposkopischer/klinischer Befund)	NILM (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy)
II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert	
II-p	Plattenepithelzellen mit geringergradigen Kernveränderungen als bei CIN 1, auch mit koilozytärem Zytoplasma/Parakeratose → ggf. zytologische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)	ASC-US (Atypical Squamous Cells - Undetermined Significance)
II-g	Zervikale Drüsenzellen mit Anomalien, die über das Spektrum reaktiver Veränderungen hinausreichen → ggf. zytologische Kontrolle in Abhängigkeit von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)	AGC endocervical NOS (Atypical endocervical or endometrial or Glandular Cells, Not Otherwise Specified)
II-e	Endometriumzellen bei Frauen > 40. Lebensjahr in der zweiten Zyklushälfte → Klinische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund	Endometrial cells
III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde	
III-p	CIN 2/CIN 3/Plattenepithelkarzinom nicht auszuschließen → Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden, evtl. kurzfristige zytologische Kontrolle nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung	ASC-H (Atypical Squamous Cells - cannot exclude a High-grade squamous intraepithelial lesion)
III-g	Ausgeprägte Atypien des Drüsenepithels, Adenocarcinoma in situ/invasives Adenokarzinom nicht auszuschließen → Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden	AGC endocervical favor neoplastic
III-e	Abnorme endometriale Zellen (insbesondere postmenopausal) → Weiterführende klinische Diagnostik, ggf. mit histologischer Klärung	AGC endometrial
III-x	Zweifelhafte Drüsenzellen ungewissen Ursprungs → Weiterführende Diagnostik (zum Beispiel fraktionierte Abrasio; ggf. additive Methoden/Differentialkolposkopie)	AGC favor neoplastic
IIID	Dysplasiebefunde mit größerer Regressionsneigung	
IIID1	Zellbild einer leichten Dysplasie analog CIN 1 → Zytologische Kontrolle in sechs Monaten, bei Persistenz > ein Jahr; ggf. additive Methoden/Differentialkolposkopie	LSIL (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion)
IIID2	Zellbild einer mäßigen Dysplasie analog CIN 2 → Zytologische Kontrolle in drei Monaten, bei Persistenz > sechs Monate; Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden	HSIL (High grade Squamous Intraepithelial Lesion)
IV	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms → Differentialkolposkopie und Therapie	
IVa-p	Zellbild einer schweren Dysplasie/eines Carcinoma in situ analog CIN 3	HSIL
IVa-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ	AIS (Adenocarcinoma In Situ)
IVb-p	Zellbild einer CIN 3, Invasion nicht auszuschließen	HSIL with features suspicious for invasion
IVb-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ, Invasion nicht auszuschließen	AIS with features suspicious for invasion
V	Malignome → Weiterführende Diagnostik mit Histologie und Therapie	
V-p	Plattenepithelkarzinom	Squamous cell carcinoma
V-g	Endozervikales Adenokarzinom	Endocervical adenocarcinoma
V-e	Endometriales Adenokarzinom	Endometrial adenocarcinoma
V-x	Andere Malignome, auch unklaren Ursprungs	Other malignant neoplasms

Abb. 4: Münchener Nomenklatur III. Einteilung der zytologischen Abstriche (32). (CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie).

- HPV-Diagnostik

Die Testung auf eine Infektion mit einem humanen Papillomavirus mittels eines Abstrichs weist im Vergleich zu der zytologischen Untersuchung mittels eines Pap-Abstriches eine höhere Sensitivität auf, bei vergleichsweise geringerer Spezifität. Das bedeutet, dass der Großteil der Infizierten richtig erkannt wird. Gleichzeitig ist ein positiver HPV-Nachweis jedoch nicht mit einer Erkrankung gleichzusetzen. Bei einem negativen Ergebnis kann aber der entscheidende Faktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms, die Viruspersistenz, weitestgehend ausgeschlossen werden. Allerdings riskiert die Testung auf eine HPV-Infektion einen großen Anteil an positiven Ergebnissen, die in der Folge zu einer Überdiagnostik bzw. Übertherapie führen könnten. Der Test ermöglicht keine Differenzierung zwischen vorübergehend infizierten Frauen und denen, die an einer persistierenden HPV-Infektion erkranken werden. Man kann aber davon ausgehen, dass ein Großteil (> 90%) der HPV-Infektionen innerhalb von ein bis zwei Jahren unbehandelt folgenlos ausheilt und es nur bei ca. 10% zu einer Persistenz der HPV-Infektion, als grundlegender Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms, kommt.

Im Jahr 2016 wurden im Gemeinsamen Bundesausschuss die neuen Richtlinien des Zervixkarzinom-Screenings festgelegt: So werden Frauen ab einem Alter von 35 Jahren seit dem 01.01.2020 alle 3 Jahre mit einer kombinierten Untersuchung mit HPV-Testung und zytologischer Untersuchung gescreent. Die Frauen unter 35 Jahren haben weiterhin Anrecht auf eine jährliche zytologische Untersuchung (33).

Sowohl die Niederlande als auch Australien führen die Vorsorgeuntersuchung alleinig mittels einer HPV-Testung durch. Ein Pap-Abstrich wird in diesen Ländern nicht mehr durchgeführt. Dort beinhaltet das Screening eine HPV-Testung im 5-Jahres-Intervall ab dem 30. Lebensjahr. In diesen beiden Ländern wird zudem Frauen, die nicht an den Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen, ein Selbst-Test nach Hause geschickt (34).

- Differentialkolposkopie

Die Differentialkolposkopie gilt nicht als Routineuntersuchung, sondern sollte bei auffälligen Zervixzytologien eingesetzt werden. Mittels Differentialkolposkopie kann der Schweregrad der dysplastischen Veränderung makroskopisch beurteilt werden, wie z.B. das Auftreten von Punktierungen oder von atypischen Gefäßen. Diese Phänomene werden in die Gruppen „abnorm-unverdächtig“ (*Minor Change*) und „abnorm-verdächtig“ (*Major Change*) und „Verdacht auf Invasion“ eingeteilt. Das Vorliegen von *Minor Changes* kann mit dem Vorliegen einer leichten Dysplasie (CIN1) gleichgesetzt werden, wohingegen das Vorliegen von *Major Changes* häufig mit dem histologischen Korrelat einer CIN2 oder einer CIN3 übereinkommt (35). Die makroskopisch sichtbaren Befunde werden anhand der Internationalen Kolposkopie-Nomenklatur Rio 2011 beschrieben und dokumentiert (36).

b) Primärpräventive Maßnahmen

- Impfung

Neben der sekundären Prävention gibt es primärpräventive Maßnahmen für die Eindämmung der Entwicklung von Zervixkarzinomen und seiner Vorstufen.

Die Impfung von Mädchen hat sich als primärpräventive Maßnahme bewährt. Diese sollte vor dem ersten sexuellen Kontakt erfolgen, um eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus zu verhindern. Das empfohlene Impfalter der Mädchen liegt bei 9 bis 14

Jahren. Versäumte Impfungen sollten aber laut den Empfehlungen des Robert Koch-Instituts (RKI) bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres nachgeholt werden. So wurde die HPV-Impfung 2007 in die Liste der Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) aufgenommen (37). Die Leistungskataloge der gesetzlichen Krankenkassen haben die Impfung gegen humane Papillomaviren bei Mädchen im Alter von 9-17 Jahren ebenfalls mit aufgenommen (38). Aber auch bereits sexuell aktive Mädchen bzw. Frauen können von der HPV-Impfung profitieren, sodass der Großteil der gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für eine HPV-Impfung bis zur Vollendung des 27. Lebensjahrs übernimmt.

Seit Juni 2018 empfiehlt die STIKO die Impfung gegen Humane Papillomaviren nicht nur für Mädchen bzw. Frauen, sondern auch für Jungen im Alter von 9-14 Jahren (39).

Bisher wurden drei Impfstoffe zugelassen: Ein tetravalenter Impfstoff (*Gardasil*[®]), der gegenüber den HPV-Subtypen 6, 11, 16 und 18 immunisiert, ein bivalenter Impfstoff (*Cervarix*[®]), der gegenüber den beiden Hochrisikotypen 16 und 18 Wirksamkeit zeigt und ein nonavalenter Impfstoff (*Gardasil*[®] 9), der gegen die HPV-Subtypen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, und 58 schützt. Es handelt sich bei den oben genannten Impfstoffen um Totimpfstoffe. Das heißt, die Impfungen bestehen aus *Virus-like-particles* (VLP), die keine Infektion verursachen, aber die Bildung antigenspezifischer Antikörper stimulieren (40).

Multiple Studien weisen auf einen sicheren Schutz vor Zervixdysplasien nach einer Impfung hin (41,42,43). Deleré et al. (2014) untersuchten eine Gruppe 20- bis 25-jähriger Frauen in Deutschland hinsichtlich des HPV-Status und fanden heraus, dass die Prävalenz einer HPV-Infektion durch die Subtypen 16 und 18 bei geimpften Frauen im Vergleich zur ungeimpften Population abgenommen hat, was als Impferfolg gewertet werden kann (44).

Drolet et al. (2019) konnten in einer großen Metaanalyse nach Impfeinführung ebenfalls eine Senkung der Prävalenz der Hochrisiko-HPV-Subtypen und dem Auftreten einer CIN2 nachweisen (45). Auch Luostarinen et al. (2018) konnten die Wirksamkeit nachweisen, indem eine Reduktion HPV-assoziiertes Karzinome bei geimpften Frauen gezeigt werden konnte (46).

Trotz der Zunahme an geimpften Frauen sollte nach wie vor eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung erfolgen, da die Impfungen nur vor einer kleinen Anzahl der vielen Subtypen des humanen Papillomavirus schützen. Zudem ist nicht ganz auszuschließen, dass es im Laufe der Zeit zu einer Verschiebung der Prävalenz der einzelnen Virus-Subtypen kommen wird (47).

Ob auch bereits infizierte Frauen von einer HPV-Impfung profitieren, wird ebenfalls diskutiert. Sicher scheint, dass die Impfungen gegen mehrere HPV-Typen insoweit schützen, dass eine Infektion durch einen weiteren HPV-Subtyp unwahrscheinlicher wird. Zudem könnten Frauen nach operativer Therapie von einer Re-Infektion nach Impfung besser geschützt sein (48). In einer Studie von Kang et al. (2013) konnte gezeigt werden, dass eine HPV-Impfung nach operativer Therapie mittels Elektroschlingenkonisation die Rezidivhäufigkeit reduziert. So zeigte sich eine Rezidivität von 8,5% bei den postoperativ nicht geimpften Frauen und eine Rezidivität von nur 2,5% bei den Frauen, die postoperativ geimpft worden sind (49). Auch Ghelardi et al. (2018) konnten eine Reduktion der Rezidivität (um 81,2%) nach LEEP nachweisen, wenn die Frauen postinterventionell geimpft worden sind (50).

1.1.6 Therapieoptionen der HPV-induzierten Zervixdysplasie

„Das therapeutische Vorgehen bei histologisch gesicherten zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) richtet sich nach dem Schweregrad der Präkanzerose, dem Befall des Endozervikalkanals, dem Alter und dem Wunsch der Patientin“ (51).

Bei Nachweis einer CIN3 gilt laut der aktuellen Leitlinie die operative Therapie-Empfehlung. Das heißt, das dysplastische Gewebe sollte chirurgisch entfernt werden. Eine Ausnahme besteht bei Schwangeren mit CIN3. Bei Nachweis einer CIN3 in der Schwangerschaft und Persistenz postpartal wird die chirurgische Sanierung der Dysplasie erst nach der Geburt durchgeführt (17,51). Auch bei Frauen unter 25 Jahren ist ein abwartendes Verhalten unter engmaschigen kolposkopischen und zytologischen Kontrollen inklusive HPV-Testung (im 6-Monats-Intervall) vertretbar (17).

Die Anzahl der jährlich deutschlandweit durchgeführten Konisationen ist immens. So beläuft sich laut Soergel et al. (2011) die Anzahl auf ca. 90.000 Konisationen jährlich (52).

Es wird in der operativen Therapie zwischen ablativen Verfahren und Exzisionsverfahren unterschieden:

a) Ablative Verfahren

- Laservaporisation

Via starker Hitze (Temperaturen > 300°C) wird mittels Laservaporisation eine Ablation veränderten Gewebes erreicht. Diese Methode wird bei Operationswunsch einer CIN1 sowie benignen Veränderungen (Ektopie, etc.) angewandt.

Häufig wird diese Methode mit der LEEP kombiniert. Nach Durchführung der LEEP werden die Exzisionsränder via Laservaporisation behandelt.

- Kryotherapie

Hier wird mittels eisiger Temperaturen verändertes Gewebe lokal zerstört. Diese Methode wird nur noch in Ländern der Dritten Welt angewandt.

b) Exzisionsverfahren

Die operative Therapie, die darauf beruht, verändertes Gewebe zu exzidieren, wird auch als Konisation bezeichnet. Hier wird mittels unterschiedlicher Instrumente Gewebe in Form eines Kegels oder Hemi-Ellipsoids aus der *Cervix uteri* entnommen und so dysplastisch verändertes Gewebe exzidiert (Abb. 5). Im Anschluss erfolgen die Aufarbeitung und histologische Beurteilung des entnommenen Gewebes sowie die Beurteilung der Schnittländer durch eine Pathologin/einen Pathologen.

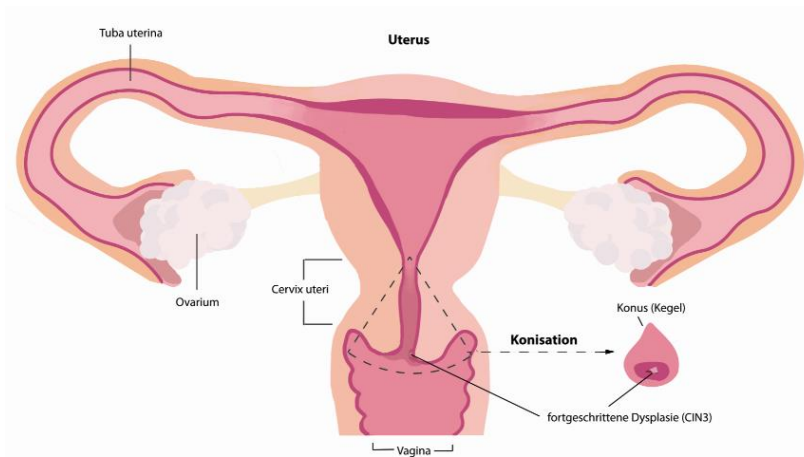


Abb. 5: Durchführung der Konisation. (Graphik von Lea Mrowka)

Exzisionsverfahren werden häufig in Zusammenhang mit schwangerschaftsassozierten Komplikationen gebracht. Die einzelnen Methoden scheinen ein unterschiedliches Risikoprofil bezüglich der schwangerschaftsassozierten Komplikationen aufzuweisen.

- Messerkonisation

Bei Durchführung einer Messerkonisation wird mittels eines gebogenen Skalpells die gesamte Transformationszone exzidiert. Mit der Transformationszone wird auch das HPV-sensible Gewebe exzidiert. Somit wird eine Progression der Zellveränderungen unwahrscheinlich. Dies bedeutet gleichzeitig, dass das entnommene Volumen in den meisten Fällen im Vergleich zu den anderen operativen Methoden verhältnismäßig groß ist (53,54).

Ein Vorteil der Messerkonisation ist die gute Beurteilbarkeit der Schnittränder nach Exzision (55). Allerdings sind die assoziierten Komplikationen so vielfältig, dass diese Methode nach und nach durch weniger invasive Verfahren, vor allem bei Vorliegen einer CIN, ersetzt wurde. Neben einem hohen Blutungsrisiko (von 8% nach Brun et al. (2002), 5-15% nach Cooper et al. (2019)) erweist sich die Rate an schwangerschaftsassozierten Problemen, vor allem an Frühgeburtlichkeit erhöht (56,57,58,59). In Deutschland ist die Messerkonisation obsolet.

- Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) oder Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ)

Der Gebrauch einer Elektroschlinge, die durch monopolarer Hochfrequenzstrom erhitzt wird, ermöglicht die gezielte und gewebeschonendere Exzision der gesamten Transformationszone (*Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ)*) oder einer umschriebenen Läsion (*Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP)*). Durch die Erhitzung des Gewebes sind die Schnittränder intraoperativ, wie auch postoperativ nach Aufarbeitung durch die Pathologin/den Pathologen, nicht sicher zu beurteilen. Studien zeigten allerdings eine deutliche Reduktion an schwangerschaftsassozierten Problemen bei Durchführung dieser Methode (60). Das postoperative Blutungsrisiko ist geringer als bei der Durchführung einer Messerkonisation. Eine seltene Komplikation, die in ca. einem Prozent der Fälle nach LEEP-Konisation auftritt, ist eine Zervixstenose (61).

Hinsichtlich der Sicherheit der Methode und dem geringeren Risiko für das Auftreten schwangerschaftsassoziierter Komplikationen hat sich die LEEP-Konisation als

Goldstandard in der Therapie der hochgradigen CIN und des *Carcinoma in situ* etabliert (62,63,64,65,66,67,68).

- **Laserkonisation**

Bei dieser Art der Konisation wird mittels eines Laserstrahls das veränderte Gewebe exziiert. Das Blutungsrisiko ist bei dieser Methode am geringsten. Die Schnittränder des durch Laser exziierten Konus sind in der histopathologischen Untersuchung meist schwieriger zu beurteilen als bei den oben genannten Exzisionsverfahren (69).

1.1.7 Rezidiv-Risiko nach Konisation

In der Intention so wenig gesundes Gewebe wie möglich zu entnehmen, um das Auftreten schwangerschaftsassoziierter Komplikationen so gering wie möglich zu halten, steigt das Risiko für eine non in sano Resektion und für eine Wiedererkrankung, da bei lokal begrenztem Befund von der Exzision der kompletten Transformationszone abgesehen wird. Die Rezidivraten nach Durchführung einer LEEP liegen bei 5-30% (70).

1.2 Zweiter Teil: Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen nach Konisation

Die chirurgische Therapie der Zervixdysplasie mittels Konisation wird in der Literatur häufig mit schwangerschaftsassozierten Komplikationen wie Frühgeburtlichkeit, dem Auftreten einer Zervixinsuffizienz oder einem (frühen) vorzeitigen Blasensprung und Abortneigung in Zusammenhang gebracht. Dies gilt insbesondere für die wenig gewebeschonende Methode der Messerkonisation.

Als gewebeschonendere Methode hat sich die LEEP durchgesetzt und gilt aktuell als Goldstandard in der Therapie dysplastischer Zellveränderungen der *Cervix uteri* (62,63,64,65,66,67,68). Aber auch diese Methode ist nicht frei von Nebenwirkungen und weist in der Literatur ein uneinheitliches Bild bezüglich Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen auf. Bei Durchführung der LEEP wird dysplastisch verändertes Gewebe der *Cervix uteri* entfernt. Gewebe, das in zukünftigen Schwangerschaften als potientes Stützgewebe fungieren könnte. Aufgrund einer mangelnden Stütze zeigt sich bei Frauen, bei denen eine Konisation durchgeführt wurde, das Risiko für die Entwicklung einer Zervixinsuffizienz und/oder eines frühen vorzeitigen Blasensprungs erhöht, was seinerseits einen häufigen Grund für Frühgeburtlichkeit darstellt (3). Auch eine erhöhte Abortneigung wird aus ähnlichen Gründen mit der Durchführung von LEEP-Konisationen in Zusammenhang gebracht.

Im Folgenden werden die Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, die in der Literatur am häufigsten mit der Durchführung einer Konisation und im Speziellen auch mit der Durchführung einer LEEP in Zusammenhang gebracht werden, erläutert.

1.2.1 Frühgeburtlichkeit

Frühgeburtlichkeit ist eine der am häufigsten in der Literatur thematisierten Schwangerschaftskomplikationen, die in Zusammenhang mit der Durchführung einer LEEP gebracht werden.

a) Definition der Frühgeburtlichkeit

Frühgeburtlichkeit ist definiert als Geburt eines Säuglings vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (post menstruationem) (vor 37+0) oder einem Gestationsalter unter 259 Tagen (71) (Abb. 6).

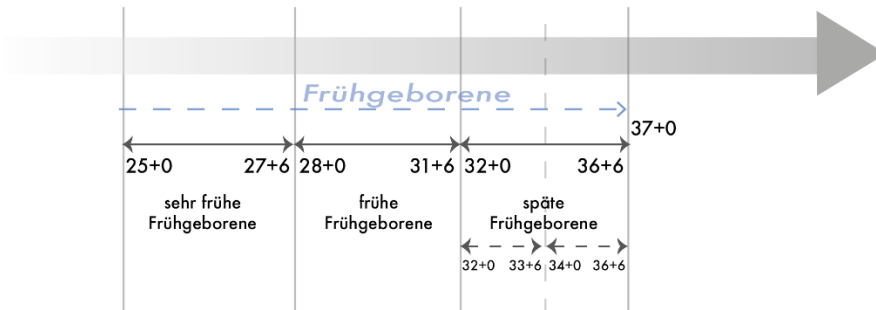


Abb. 6: Frühgeborene. Einteilung der Frühgeborenen nach Schwangerschaftswoche.

b) Epidemiologie der Frühgeburtlichkeit

Im Jahr 2010 kamen weltweit ca. 14,9 Millionen Kinder (laut einer Schätzung von Blencowe et al. (2012) zwischen 12,3-18,1 Millionen) als Frühgeborene zur Welt (72). Dies betrifft somit ca. 11,1% aller Lebendgeborenen. Die Anzahl der Frühgeborenen zeigt sich seit Jahren ansteigend und stellt nach der Pneumonie die zweithäufigste Todesursache weltweit bei Kindern unter fünf Jahren dar. Die Frühgeborenenrate variiert stark zwischen den einzelnen Ländern und es sind keineswegs nur arme Länder hiervon betroffen (Abb. 7 und Abb. 8) (71,72,73).

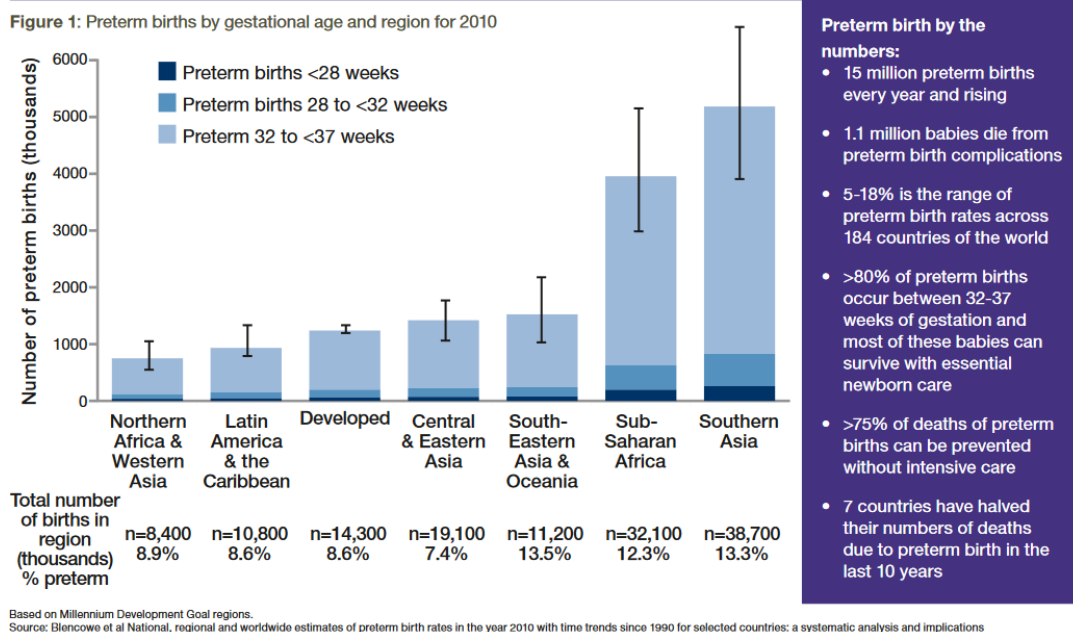


Abb. 7: Frühgeburtlichkeit nach Gestationsalter und Region von 2010 (71).

Figure 2.5: Estimated numbers of preterm births in 2010

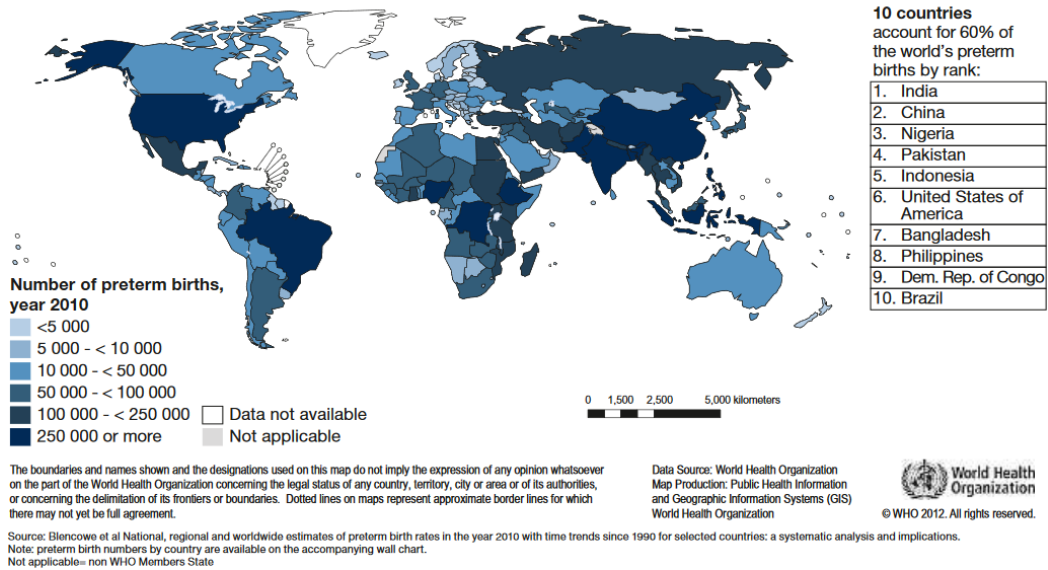


Abb. 8: Verteilung und Anzahl der Frühgeborenen weltweit 2010 (71).

So lag 2010 die Frühgeburtlichkeitsrate in Deutschland laut der WHO bei 9,2% (74). Damit weist Deutschland im europäischen Vergleich eine relativ hohe Anzahl an Frühgeburten auf (75).

Laut dem aQua-Qualitätsreport lag 2012 die Zahl der Geburten bundesweit bei 651.696. Die Anzahl an frühgeborenen Kindern betrug 59.380, was einen Anteil von 8,9% aller Geburten ausmachte. Die größte Anzahl an Frühgeborenen hatte ein Gestationsalter von 32 bis 36 Wochen (insgesamt 49.282 (7,4%)) (76).

Im Jahr 2014 stieg die Anzahl der Frühgeborenen in Deutschland erneut an. So kamen 62.482 Kinder vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche zur Welt (8,9%). Der Großteil der Frühgeborenen (82,7%, 51.674 Frühgeborene insgesamt) kam zwischen der 32.-37. Schwangerschaftswoche zur Welt (77).

2016 kamen 8,64% der Neugeborenen (insgesamt 66.851 Neugeborene) vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche zur Welt. (< 28 SSW: 0,59%, 28-31 SSW: 0,90%, 32-36 SSW: 7,15%; Angabe des Schwangerschaftsalters in vollendeten Wochen) (78).

Für das Gesundheitssystem bedeuten Frühgeborene eine hohe finanzielle Belastung. So ergibt sich laut Kirschner et al. (2009) eine Kostendifferenz von ca. 10.550 Euro pro zu früh geborenem Kind im Vergleich zu einem Termingeborenen (79).

c) Pathogenese und assoziierte Problematik der Frühgeburtlichkeit

Frühgeburtlichkeit gilt als einer der größten Risikofaktoren für perinatale und neonatale Morbidität und Mortalität und stellt somit nach wie vor eines der elementarsten Probleme der Geburtsmedizin dar. Vor allem, wenn ein Säugling vor Vollendung der 34. Schwangerschaftswoche zur Welt kommt, sind die Risiken perinataler und neonataler Mortalität deutlich erhöht. Aber auch späte Frühgeborene weisen eine leicht erhöhte Mortalität und Morbidität gegenüber Termingeborenen auf (80,81).

Der Anstieg der Mortalität und Morbidität mit einer Verkürzung der Schwangerschaftsdauer ist zum einen durch ein geringeres Geburtsgewicht und zum anderen durch eine verringerte Reserve zu erklären. Zudem ist der Anstieg durch eine Unreife der fetalen Organe bedingt,

welche auch schwerwiegende Langzeitfolgen nach sich ziehen kann. Es kann u.a. bei unzureichender *Surfactant*-Bildung zu einem Atemnotsyndrom bzw. *Infant Respiratory Distress Syndrom* (RDS) oder einer bronchopulmonalen Dysplasie kommen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten für respiratorische Komplikationen steigt mit abnehmendem Gestationsalter (20% in der 34. SSW, 4,4% in der 36. SSW, 0,38% in der 39. bis 41. SSW) (80). Das Risiko für diese Erkrankungen kann durch eine pränatale Verabreichung von Glukokortikoiden, die die Lungenreife fördern, verringert werden.

Mit zunehmender Unreife des Kindes, steigt außerdem das Risiko für das Auftreten intrazerebraler Blutungen. Auch Netzhauterkrankungen sind häufige Komplikationen, die bei Frühgeborenen auftreten können, sowie die nekrotisierende Enterokolitis. Ein weiterer zentraler Faktor ist die unvollständige Entwicklung des Immunsystems, die die Frühgeborenen anfälliger für Erkrankungen macht im Vergleich zu Reifegeborenen.

Das Auftreten postnataler Komplikationen steigt mit sinkendem Gestationsalter (und auch sinkendem Geburtsgewicht). Aber auch späte Frühgeborene weisen im Vergleich zu Termingeborenen ein erhöhtes Aufkommen von Erkrankungen bzw. Komplikationen auf, wie Hypoglykämien, die Unfähigkeit der selbstständigen Körpertemperaturregulierung, Apnoe-Problematiken, Ateminstabilität oder die verzögerte Bilirubin-Ausscheidung. Auch das Trinkverhalten ist durch ein erhöhtes Aufkommen einer Trinkschwäche bei Frühgeborenen häufiger problematisch (82). In einer Untersuchung von Leone et al. (2011) zeigte sich ein 7,6-fach erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer der oben genannten Komplikationen bei Frühgeborenen im Vergleich zu Termingeborenen (83).

Aber nicht nur die direkte postnatale Zeit scheint beeinflusst durch das Gestationsalter. Auch im Schulalter zeigt sich, dass Frühgeborene häufiger mit Lernschwierigkeiten oder Schulproblemen konfrontiert sind (84,85,86).

d) Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit

Die Ursachen für Frühgeburtlichkeit sind sehr komplex und können sehr vielfältig sein. Die Genese ist auch heutzutage noch nicht gänzlich verstanden, da sie multifaktoriell begründet ist. Man unterscheidet zwischen einer spontan eingetretenen Frühgeburt (60-70% aller Frühgeburten), die von vorausgegangenen Symptomen einer drohenden Frühgeburt angekündigt wird (z.B. bei Eintreten einer vorzeitigen Wehentätigkeit u.a.) und einer indizierten Frühgeburt (30-40% der Frühgeburten), wo eine vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung aufgrund einer maternalen oder fetalen Erkrankung herbeigeführt werden muss (z.B. bei Auftreten eines *HELLP*-Syndroms u.a.) (87).

Im Folgenden erfolgt eine Auflistung der am häufigsten diskutierten Risikofaktoren für das Auftreten von Frühgeburtlichkeit:

- **Alter der Mutter:** Schwangerschaften ab einem Alter von über 35 Jahren sowie einem Alter unter 21 Jahren sind mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit assoziiert (88,89,90,91). Das Erstgeburtsalter zeigt sich in Deutschland seit Jahren ansteigend. Das zunehmende Alter der Mütter bei der ersten Geburt könnte eventuell auch die Zunahme an Frühgeburtlichkeit erklären. Laut statistischem Bundesamt lag das Durchschnittsalter bei Geburt des ersten Kindes 2018 bei 31,3 Jahren. 2014 lag das Alter der Mutter bei der ersten Geburt noch bei 30,9 Jahren (92); 2010 sogar bei 28,9 Jahren (93).

- **Body-Mass-Index (BMI) der Mutter:** Frauen mit Untergewicht (BMI unter 18,5kg/m²) und Frauen mit einem BMI von über 25kg/m² weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen und Frühgeburtlichkeit auf (94,95,96,97,98,99,100).
- **Nikotinkonsum:** Auch Nikotinkonsum während der Schwangerschaft konnte als begünstigender Faktor für Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht identifiziert werden (101,102,103). Flower et al. (2013) konnten bei Schwangeren eine Risikoreduktion von ca. 30% (OR = 0,66) für ein niedriges Geburtsgewicht nachweisen, wenn die Frauen in der Schwangerschaft das Rauchen einstellten oder zumindest stark reduzierten (104).
- **Sozioökonomischer Status der Mutter:** Ein wichtiger Faktor ist der sozioökonomische Status der Mutter. Armut, unausgewogene Ernährung bis hin zur Mangelernährung sowie eine geringere Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen erhöhen das Risiko für Frühgeburtlichkeit (105).
- **Frühgeburtlichkeit, Abort, Interruptio in der Vorgeschichte und genetische Prädisposition:** Vorausgegangene Früh- oder Fehlgeburten und Interruptiones wie auch eine genetische Prädisposition zählen ebenfalls zu den Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit (94,106). So zeigte sich bei Makhlof et al. (2013) ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt nach vorausgegangenem Abort (107).
- **Vorerkrankungen der Mutter:** Auch chronische Erkrankungen der Mutter begünstigen das Auftreten von Frühgeburtlichkeit. Vor allem Stoffwechselerkrankungen wie Schilddrüsenerkrankungen sowie Diabetes mellitus scheinen den Schwangerschaftsverlauf zu beeinflussen.
- **Bakterielle Vaginosen:** Ein weiterer wichtiger Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit ist das Vorliegen einer ascendierenden Infektion des Genitaltrakts bzw. das Vorliegen einer bakteriellen Vaginose (108,109,110).
- **Uterine Veränderungen:** Vorausgegangene Uterusoperationen wie eine Konisation können das Auftreten einer Verkürzung der Zervix und somit einer Zervixinsuffizienz und/oder eines Blasensprungs begünstigen.
 - **Zervixinsuffizienz:** Die Zervixinsuffizienz ist eine Schwangerschaftskomplikation, die Frühgeburtlichkeit verursachen kann. Siehe Erläuterungen auf Seite 15.
 - **Früher vorzeitiger Blasensprung:** Auch das Auftreten eines frühen vorzeitigen Blasensprungs führt häufig zu einer Frühgeburt. Siehe Erläuterungen auf Seite 16.
- **Parodontitis:** Es gibt Studien, die zeigen konnten, dass bei Vorliegen einer Parodontitis das Risiko für das Auftreten einer Frühgeburt steigt, da Parodontitis-assoziierte Bakterien via hämatogener Dissemination das Amnion infizieren können (94,100,111,112,113,114).
- **Mehrlingsschwangerschaften:** Mehrlingsschwangerschaften sind mit einem großen Risiko für Frühgeburtlichkeit assoziiert. Bei Zwillingschwangerschaften wird im Durchschnitt nur die 37. bis 38. Schwangerschaftswoche (261,6 Tage) erreicht. Die Frühgeburtlichkeit liegt bei Mehrlingsschwangerschaften bei bis zu 50%.

1.2.2 Zervixinsuffizienz und (früher) vorzeitiger Blasensprung

a) Zervixinsuffizienz

Die Zervixinsuffizienz ist definiert als eine vorzeitige Verkürzung der *Cervix uteri* ohne Wehentätigkeit. Eine Zervixinsuffizienz ist meist asymptomatisch oder verläuft subklinisch und kann zu Frühgeburtlichkeit führen. Die Genese der Zervixinsuffizienz ist noch nicht gänzlich verstanden. Aber es gibt einige Risikofaktoren, die das Auftreten einer zervikalen Insuffizienz begünstigen können. Zu den Risikofaktoren zählen u.a. vaginale Infektionen, Mehrlingsschwangerschaften, Übergewicht der Mutter und Veränderungen an der *Cervix uteri*. Diese Veränderungen können angeboren, oder iatrogen verursacht sein. So weisen auch Frauen nach operativen Eingriffen an der *Cervix uteri* ein erhöhtes Risiko für eine Zervixinsuffizienz auf (115, 116).

Eine Zervixinsuffizienz kann mittels transvaginaler Sonographie diagnostiziert und evaluiert werden. So konnten Fischer et al. zeigen, dass sich die Zervixlänge bei Schwangeren im dritten Trimester bei Frauen nach Konisation verkürzt darstellte im Vergleich zu Schwangeren, die keine LEEP-Konisation erhalten hatten (117).

Das Vorliegen einer zervikalen Insuffizienz kann das Auftreten vorzeitiger Wehen verursachen. Eine vorzeitige Wehentätigkeit beschreibt das Einsetzen von Wehen vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche und kann somit eine Frühgeburt verursachen. Je früher vorzeitige Wehen eintreten, desto schwerwiegender sind die Konsequenzen für das ungeborene Kind.

Ein Therapieansatz ist die Einleitung einer Tokolyse. Das Ziel ist die Verlängerung der Schwangerschaft bei drohender Frühgeburt durch die Hemmung von Uteruskontraktionen. Die Indikation zur Tokolyse ist lediglich vor Vollendung der 34. Schwangerschaftswoche gegeben.

Eine häufig angewandte Therapie ist eine vaginale Applikation von Progesteron zur Verhinderung einer Frühgeburt. Progesteron hat einen Effekt auf die Uterusmuskulatur und hemmt uterine Kontraktionen. Mit der Hemmung der Prostaglandin-Synthese unterdrückt Progesteron außerdem die Bildung von Wehen. Darüber hinaus besitzt Progesteron eine antiinflammatorische und immunmodulatorische Wirkung.

Eine weitere potentielle Therapie der Zervixinsuffizienz ist die Cerclage der *Cervix uteri*. Mittels einer Zervixcerclage wird operativ der Muttermund verschlossen um eine Frühgeburt zu verhindern. Eine prophylaktische Cerclage wird heutzutage nur noch sehr selten durchgeführt. Die Anlage einer therapeutischen Cerclage, das heißt bei Nachweis einer Verkürzung der Zervix, ist ebenfalls umstritten. Studien konnten lediglich einen Nutzen bei positiver Anamnese nachweisen, das heißt, bei einer Frühgeburt in der Vorgeschichte. Bei Zustand nach Konisation zeigte sich die Anlage einer Cerclage nicht effektiv in der Verhinderung einer Frühgeburt (118,119,120,121,122). Cho et al. (2018) konnten sogar ein erhöhtes Aufkommen an Frühgeburtlichkeit nach operativem Muttermundverschluss bei Frauen nach Konisation nachweisen (10.56% versus 4.27%, $p < 0.01$) (123).

Auch die Frage, ob körperliche Schonung oder gar Bettruhe das Risiko für Frühgeburtlichkeit senkt, ist nicht eindeutig geklärt. Die Verordnung von Bettruhe bleibt eine individuelle Entscheidung und sollte stets angesichts der Vor- und Nachteile (erhöhtes Thromboserisiko, Muskelabbau, Reduktion der Knochendichte, Auftreten von Depressionen etc.) für jede Patientin neu abgewogen werden (124,125,126).

c) (Früher) vorzeitiger Blasensprung

Ein vorzeitiger Blasensprung (*premature rupture of membrane = PROM*) ist definiert als die Ruptur des Amnions mit Abgang von Fruchtwasser vor Einsetzen der Wehentätigkeit, ganz unabhängig von der Schwangerschaftsdauer. Ein früher vorzeitiger Blasensprung (*preterm premature rupture of membranes = PPRM*) beschreibt eine Ruptur der Eihäute vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche. Je früher der Blasensprung auftritt, desto größer sind die daraus resultierenden Komplikationen für das Neugeborene (127).

Als Risikofaktoren gelten psychosoziale Aspekte wie Stress, uterine Fehlbildungen, das Vorliegen einer Zervixinsuffizienz (siehe oben), Infektionen, Mehrlingsschwangerschaften und iatrogene Ursachen, wie der Zustand nach Konisation (128).

Bei Vorliegen eines Blasensprungs nach Vollendung der 34. Schwangerschaftswoche empfiehlt sich die Einleitung der Geburt. Bei einem jüngeren Gestationsalter muss das Risiko einer aufsteigenden Infektion bei Fortführung der Schwangerschaft gegen das Risiko einer fetalen Unreife und dessen Konsequenzen bei frühzeitiger Beendigung der Schwangerschaft abgewogen werden. Als therapeutischer Ansatz empfiehlt sich die Induktion der fetalen Lungenreife via Glukokortikoide und die Einleitung einer Antibiotikatherapie um das Infektionsrisiko zu senken (129). Zusätzlich kann die Durchführung einer Tokolyse (Wehenhemmung) angedacht werden (130).

1.2.3 Abort

Ein Abort ist definiert als vorzeitige Beendigung einer Schwangerschaft bis zur 24. Schwangerschaftswoche bzw. bis zu einem Fötusgewicht von < 500g. Man unterscheidet Frühaborte (Beendigung einer Schwangerschaft vor Vollendung der 12. Schwangerschaftswoche) von Spätaborten (Beendigung einer Schwangerschaft nach Vollendung der 12. Schwangerschaftswoche) (131,132). (Die Grenzen zeigen sich in der Literatur nicht einheitlich).

Die Prävalenz von Frühaborten kann nur geschätzt werden, da nicht jede Schwangerschaft bemerkt wird. Das Abortrisiko bzw. die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Aborts steigt aber mit zunehmendem Alter der Schwangeren (131,132). So wird das Abortrisiko für Frauen bis 30 Jahren auf ca. 15% geschätzt. Frauen weisen ab dem 40. Lebensjahr ein Abortrisiko von ca. 30% auf (131).

Die Risiken für das Auftreten eines Aborts sind vielfältig. Frühaborte sind am häufigsten durch Chromosomenaberrationen begründet. So sind Frühaborte im ersten Trimenon in etwa 50% auf Chromosomenanomalien zurückzuführen. Ab dem zweiten Trimenon stellen Chromosomenanomalien noch 30% der Ursachen eines Aborts dar (133).

Weitere Gründe für das Auftreten einer Fehlgeburt sind u.a. Stress, Über- oder Untergewicht der Mutter, mütterliche Vorerkrankungen, immunologische oder endokrine Ursachen, Infektionen, Genussgifte (Nikotin, Alkohol, Koffein etc.) und uterine Fehlbildungen sowie auch der Zustand nach Konisation. In vielen Fällen bleibt die Genese eines Frühaborts aber unklar (idiopathische Fehlgeburten) (132, 134).

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines weiteren Aborts steigt mit der Anzahl vorausgegangener Aborte (135).

Das Auftreten eines Aborts bedeutet für die Betroffenen meist eine hohe psychosoziale Belastung.

1.3 Zielsetzung

Die aktuelle Studienlage hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen einer LEEP-Konisation und dem erhöhten Risiko von Frühgeburtlichkeit sowie anderer schwangerschaftsassoziierter Probleme ist widersprüchlich. Um Frauen zukünftig besser beraten zu können, soll mit dieser Studie gezeigt werden, ob die Patientinnen nach gewebeschonender LEEP, durchgeführt an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD),

- a) ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit sowie
- b) ein erhöhtes Risiko für die Geburt eines Kindes mit niedrigem Geburtsgewicht
- c) ein erhöhtes Risiko für Komplikationen in der Schwangerschaft
- d) ein erhöhtes Risiko des Aborts oder
- e) ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv

aufweisen.

Da ein Großteil der Patientinnen, bei denen eine LEEP-Konisation durchgeführt wird im gebärfähigen Alter ist, ist es wichtig, den Einfluss dieses operativen Verfahrens auf zukünftige Schwangerschaftsverläufe und Geburtsverläufe zu bestimmen.

Das Dysplasie-Team der Frauenklinik des UKD führt die LEEP bei Vorliegen einer bioptisch nachgewiesenen CIN3 besonders gewebeschonend unter kolposkopischer Sicht durch, um möglichst wenig Gebärmuttergewebe, welches bei zukünftigen Schwangerschaften als Stützgewebe dienlich sein könnte, zu entfernen.

In der Literatur werden LEEP-Konisationen dennoch häufig mit einem erhöhten Frühgeburtlichkeitsrisiko assoziiert. So zeigt sich in vielen Untersuchungen bei operierten Frauen häufiger das Auftreten eines frühen vorzeitigen Blasensprungs oder einer Zervixinsuffizienz mit der Folge einer Frühgeburt.

Ob auch bei gewebeschonender Durchführung der LEEP, durchgeführt an der Frauenklinik des UKD, ein erhöhtes Auftreten von Frühgeburtlichkeit auftritt, gilt es zu untersuchen. Gleichzeitig soll untersucht werden, ob ein erhöhtes Risiko für andere schwangerschaftsassozierte Komplikationen, wie das Auftreten von (frühen) vorzeitigen Blasensprüngen oder von Aborten besteht.

Des Weiteren analysierten wir, ob nach Durchführung einer gewebeschonenden LEEP ein erhöhtes Wiedererkrankungsrisiko besteht bzw. eine Re-Operation erfolgen musste.

Wir untersuchten außerdem den Effekt verschiedener LEEP-spezifischer Aspekte (Tiefe, Volumen des entnommenen Exzidats etc.) auf die oben genannten Punkte.

2. Material und Methoden

Es erfolgte die Auswertung des Schwangerschaftsverlaufs von Patientinnen im gebärfähigen Alter, bei denen zwischen 2009 und 2014 eine gewebeschonende *Loop Electrosurgical Excision Procedure* (LEEP) an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) durchgeführt wurde. Zu diesem Zweck arbeiteten wir einen Fragebogen aus, der speziell die Themenbereiche wie Fertilität, die Zeitspanne bis zu einem Schwangerschaftseintritt nach LEEP, den Schwangerschaftsverlauf (inklusive möglicher Komplikationen), den Geburtsmodus, die Frühgeburtlichkeit sowie die Abortrate u.a. (siehe Anhang Seite 92 ff.) erfragt. Die ermittelten Angaben setzten wir in Relation zu bereits erhobenen und archivierten Daten, wie dem Grad der Zervixdysplasie, dem HPV-Status, kolposkopischen Besonderheiten sowie der Größe (Volumen und Tiefe) des operativ entnommenen Zervixgewebes. Zusätzlich fragten wir nach dem erneuten Auftreten einer Zervixdysplasie, die eine erneute Operation erforderte, um ein potentiell erhöhtes Rezidivrisiko nach gewebeschonender Entfernung der Zervixdysplasie zu ermitteln.

Als Kontrollgruppe dienten alle Einlingsgeburten, die innerhalb der ersten zwei Quartale des Jahres 2016 in der Frauenklinik des UKD dokumentiert wurden.

2.1 Patientenkollektiv

Wir ermittelten mithilfe des Patientenverwaltungsprogramms SAP und dem OPS-Kodierungscode „Konisation Cervix uteri“ (DDC 5-671.0) alle Patientinnen (insgesamt 1177), bei denen im Zeitraum von 2009 bis 2014 eine LEEP in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des UKD durchgeführt worden ist.

Wir schlossen die Patientinnen, die sich nicht im gebärfähigen Alter zurzeit des Eingriffs befanden aus der Untersuchung aus. Wir legten die Altersgrenze von 18 bis 40 Jahren fest. Dabei stützten wir uns auf Zahlen des aQua-Qualitätsreports, der aufzeigte, dass lediglich 0,6% der Geburten im Jahr 2012 auf Mütter unter 18 Jahren zurückzuführen waren, sowie lediglich 4,3% der Geburten auf Mütter, älter als 40 Jahre (76). Somit schlossen wir 321 der Patientinnen aus der Untersuchung aus. Es wurde an der Frauenklinik des UKD in den Jahren 2009 bis 2014 (vom 07.01.2009 bis zum 19.12.2014) bei insgesamt 856 Patientinnen im Alter von 18 bis einschließlich 40 Jahren eine LEEP durchgeführt. (Diese Zahl beinhaltet auch eine kleine Anzahl an Patientinnen, bei denen eine LEEP/Laservaporisation bei Vorliegen einer Ektopie durchgeführt worden ist.)

Bei 33 der Patientinnen wurde zuvor extern eine Konisation durchgeführt. Diese Patientinnen wurden ebenfalls mit in die Untersuchung aufgenommen.

Bei 24 Patientinnen erfolgte die LEEP-Konisation als diagnostische Konisation vor der Durchführung einer Hysterektomie oder es wurde sich nach der LEEP für die Durchführung einer Hysterektomie entschieden (histopathologischer Nachweis eines Adenokarzinoms, Patientenwunsch bei abgeschlossener Familienplanung u.a.). Zu einer Patientin fehlten die Adressangaben. Diese 25 Patientinnen wurden nicht kontaktiert und aus unserer Untersuchung ausgeschlossen, was die Patientenanzahl auf 831 reduzierte (siehe Abbildung 10, Seite 22).

2.2 Patientengut der Dysplasie-Sprechstunde

Die Patientinnen, die an der Frauenklinik des UKD wegen einer HPV-induzierten Zervixdysplasie mittels einer gewebeschonenden LEEP im Zeitraum von 2009 bis 2014 therapiert worden sind, wurden zuvor mehrheitlich von den behandelnden niedergelassenen Gynäkologin/en in die Dysplasie-Sprechstunde des UKD überwiesen. Auffälligkeiten bei der gynäkologischen Früherkennungsuntersuchung, wie pathologische kolposkopische Untersuchungsbefunde sowie pathologische Pap-Abstriche und histologisch auffällige Biopsien stellten den häufigsten Überweisungsgrund dar.

2.3 Präoperatives Management

In der Dysplasie-Sprechstunde des UKD wird nach einer gründlichen Anamneseerhebung eine Kolposkopie mit Biopsie zur histologischen Abklärung, Pap-Abstrich und HPV-Testung durchgeführt (Abb. 9). Nach Zusammenschau der Ergebnisse und dem Vorliegen bzw. dem histologischen Nachweis einer CIN3 wird den Patientinnen eine chirurgische Exzision des schwer dysplastisch veränderten Gewebes mittels LEEP angeraten. Nur bei Vorliegen einer CIN3 wird exzidiert, eine CIN2 wird nicht operiert. Diese differenzierte Vorgehensweise hat sich bewährt, um unnötige chirurgische Eingriffe in Form einer LEEP gerade bei Frauen im gebärfähigen Alter zu vermeiden.

In seltenen Fällen wird auf eine präoperative Probeentnahme verzichtet oder auch bei fehlendem histologischem Nachweis einer Dysplasie schweren Grades eine LEEP durchgeführt. In diesen seltenen Fällen musste sich aufgrund des anamnestisch erhobenen Risikoprofils, wie der wiederholte Nachweis eines PapIVa in der Untersuchung oder einer nur begrenzt einsehbare Transformationszone mit Verdacht auf das Vorliegen einer endozervikalen Läsion, für eine operative Therapie entschieden werden.



Abb. 9: Differentialkolposkopie mit Darstellung von HPV-induzierten *Major change* Läsionen der *Cervix uteri*. (Bildmaterial aus der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik des UKD.)

2.4 Operatives Management - Durchführung der LEEP

Die LEEP wird in Maskennarkose durchgeführt. Zuerst erfolgt eine Desinfektion des Operationsfeldes mit *Octenisept*[®]. Mittels Selbsthaltespekulum wird die Portio unter dem Kolposkop eingestellt. Es erfolgt schließlich das Auftupfen einer 3%igen Essig-Lösung und eine intraoperative Re-Evaluation des Vorbefundes. Gegebenenfalls erfolgt eine Jodapplikation. Mittels Elektroschlinge in der auf den individuellen Fall angepassten Größe (0,5-1,5 cm) wird die *Major Change* Veränderung reseziert. Je nach kolposkopischem Befund kommt es zu der kleinstmöglichen Exzision eines Konus- bzw. Hemi-Ellipsoid-ähnlichen Präparates und/oder zur Exzision eines Teils des vorderen oder hinteren Muttermundes. Im Anschluss wird in den meisten Fällen ein tieferes endozervikales Nachresektat entnommen. Bei Blutung erfolgt zunächst eine Blutstillung mit

Elektrokoagulation. Anschließend erfolgt eine ausgiebige Laservaporisation der Ränder unter kolposkopischer Sicht, um die verbliebenen leichten Dysplasien im Randbereich gewebeschonend zu entfernen. Nach erneuter Desinfektion ist die Operation beendet.

Die entnommenen Gewebe werden markiert und im Institut für Pathologie des UKD histopathologisch untersucht.

Den Patientinnen wird empfohlen sich ca. vier Monate nach LEEP zur erneuten Kontrolluntersuchung im ambulanten Rahmen vorzustellen. Acht Monate postoperativ wird eine erneute Testung auf HPV-DNA empfohlen.

2.5 Kontroll-Gruppe

Es wurden alle Einlingsgeburten von Januar bis einschließlich Juni des Jahres 2016 zusammengetragen, die in der Frauenklinik des UKD in diesem Zeitraum erfolgten. Hier diente vornehmlich das Geburtenbuch aus dem Jahr 2016 als Datengrundlage. Das Buch wird von den diensthabenden Hebammen geführt und beinhaltet die Angaben des Alters der Mutter bei Geburt, die Anzahl der Schwangerschaften (*Para*) und Geburten (*Gravida*), das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, die Geburtslänge, den Kopfumfang, den APGAR, den pH bei Geburt, den Geburtsmodus sowie Besonderheiten der Geburt und Weiteres. Wenn vorhanden werden ebenfalls Vorerkrankungen sowie Risikofaktoren der Mutter notiert, wenn sich diese relevant auf den Geburtenverlauf ausprägen könnten. Bei Unvollständigkeit der Daten, wurden diese durch eine Recherche in den Papierakten ergänzt.

2.6 Gestaltung des Fragebogens

Wir arbeiteten einen Fragebogen aus, der speziell Themenbereiche wie Schwangerschaft, Schwangerschaftswunsch, Zeit bis zum Eintritt der Schwangerschaft, Abortrate, Geburtsverlauf (inklusive Komplikationen), Entbindungswoche, Geburtsmodus, Kindslage, Geburtsgewicht, Kopfumfang und Körperlänge des Neugeborenen, APGAR und Infektionen während der Schwangerschaft, sowie Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit (wie Raucheranamnese, Alter der Schwangeren, vorausgegangene Frühgeburten, etc. (siehe Anhang Seite 92 ff.)) erfragt. Wir orientierten uns bei den Fragen zur Schwangerschaft und zur Geburt am Mutterpass, um den Angeschriebenen zu ermöglichen die Eigenschaften in ihrem Mutterpass wiederzuerkennen und um die Beantwortung des Fragebogens zu vereinfachen. Zudem wurde nach Grunderkrankungen und der Notwendigkeit einer Re-Operation gefragt.

Um Fehlerquellen zu erkennen und zu vermeiden, führten wir eine Prüfung des Fragebogens an unabhängigen Probanden durch (*Pre-Testing*).

Wir verzichteten großteilig auf offene Fragen, um die statistische Auswertung der Fragebögen zu vereinfachen und zu präzisieren. Für die Beantwortung boten wir Antwortkategorien an.

In der Gestaltung des Fragebogens legten wir Wert darauf, dass wir eine ausreichende Anzahl an Informationen erfragen konnten. Gleichzeitig sollte der Fragebogen nicht zu lang sein und zu viel Zeit in der Bearbeitung/Beantwortung beanspruchen um die Rücklaufquote nicht zu reduzieren.

Zusätzlich zum Fragebogen wurde ein persönliches Anschreiben verfasst, um die Untersuchung zu erläutern. Um die Antwortrate der Angeschriebenen zu erhöhen wurde

das Anschreiben mit einem Foto einer der Dysplasie-Kolleginnen versehen, in der Hoffnung, dass die Patientinnen sich an die behandelnde Ärztin erinnerten und somit eher bereit waren, den Fragebogen zu beantworten. Eine unterschriebene Einverständniserklärung war Voraussetzung für die Auswertung des Fragebogens (siehe Anhang Seite 98).

Dem Schreiben wurde, wiederum um die Antwortquote positiv zu beeinflussen, ein bereits frankierter und adressierter Briefumschlag beigelegt.

2.7 Ethikvotum

Ein Antrag an die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurde gestellt und die Studie wurde genehmigt (Studiennummer: 5262).

2.8 Versand der Fragebögen

Nach Durchsicht der elektronischen Patientenakten im Medico-System und dem Zusammentragen der Adressen aus dem Medico-System erfolgte schließlich der Versand des Anschreibens, des Fragebogens sowie der Einverständniserklärung an insgesamt 831 Patientinnen. Die postalische Kontaktaufnahme erfolgte ein bis sieben Jahre nach Durchführung der LEEP-Konisation.

Insgesamt erhielten wir 250 Rücksendungen der ausgefüllten Fragebögen. Dies ergibt eine Antwortquote von 30,08%. 219 Briefe wurden von der Post „als unzustellbar“ deklariert und an die Frauenklinik des Universitätsklinikums zurückgesandt. Wenn davon ausgegangen werden kann, dass 612 Briefe ihre Adressatinnen erreichten und wir 250 Antworten erhielten, lag die Antwortquote bei 40,85%.

2.9 Auswertung der Fragebögen und Zusammentragen archivierter Daten

Wir sammelten die Angaben aus den Fragebögen und werteten diese aus. Der Großteil der Patientinnen notierte im Fragebogen das präzise Gestationsalter (d.h. Woche + X Tage; z.B. Schwangerschaftswoche 38 + 3 Tage). Wurde nur die Woche angegeben, werteten wir dies als die genannte Schwangerschaftswoche + X Tage (z.B. 38 Wochen + X Tage).

Bei Angabe einer Frühgeburt erfolgte entweder eine telefonische Kontaktaufnahme mit den behandelnden ambulanten Gynäkologinnen/Gynäkologen und/oder die Auswertung der Patientenakten im Medico-System, um mehr über die genaue Genese der Frühgeburtlichkeit zu erfahren.

Anschließend erfolgte die Durchsicht der elektronischen Patientenakten und das Zusammentragen archivierter Daten der Patientinnen, von denen wir ein Antwortschreiben erhalten hatten. Dazu dienten die elektronischen Patientenakten (Medico-System), sowie die archivierten Akten in Papierform aus dem Archiv der Frauenklinik des UKD.

Zu den zusammengetragenen Daten zählten u.a. der *Body-Mass-Index* (BMI), Vorerkrankungen, die gynäkologische Anamnese, Nikotinabusus, das Alter bei LEEP, der Krankheitsverlauf, der präoperative kolposkopische Befund, der Pap-Abstrich, die Histologie der Biopsie, der HPV-Infektionsstatus mit Typisierung, sonstige Infektionen, der Operateur/die Operateurin, die verwendete Schlingengröße, die Größe des intraoperativ entnommenen Gewebes. Die erhobenen und gesammelten Daten wurden in einer Excel-Tabelle in anonymisierter Form zusammengetragen.

Bei Durchsicht der Operationsberichte der Frauen, die auf den Fragebogen geantwortet hatten, zeigte sich, dass insgesamt zehn der Patientinnen eine LEEP/Laservaporisation wegen einer blutenden Ektopie erhalten hatten. Da hier weniger Gewebe entfernt wird als bei Vorliegen einer Zervixdysplasie, wurden diese Patientinnen nachträglich aus der Studie ausgeschlossen, was die auswertbaren Patientendaten auf 240 Fälle reduzierte (Abb. 10).

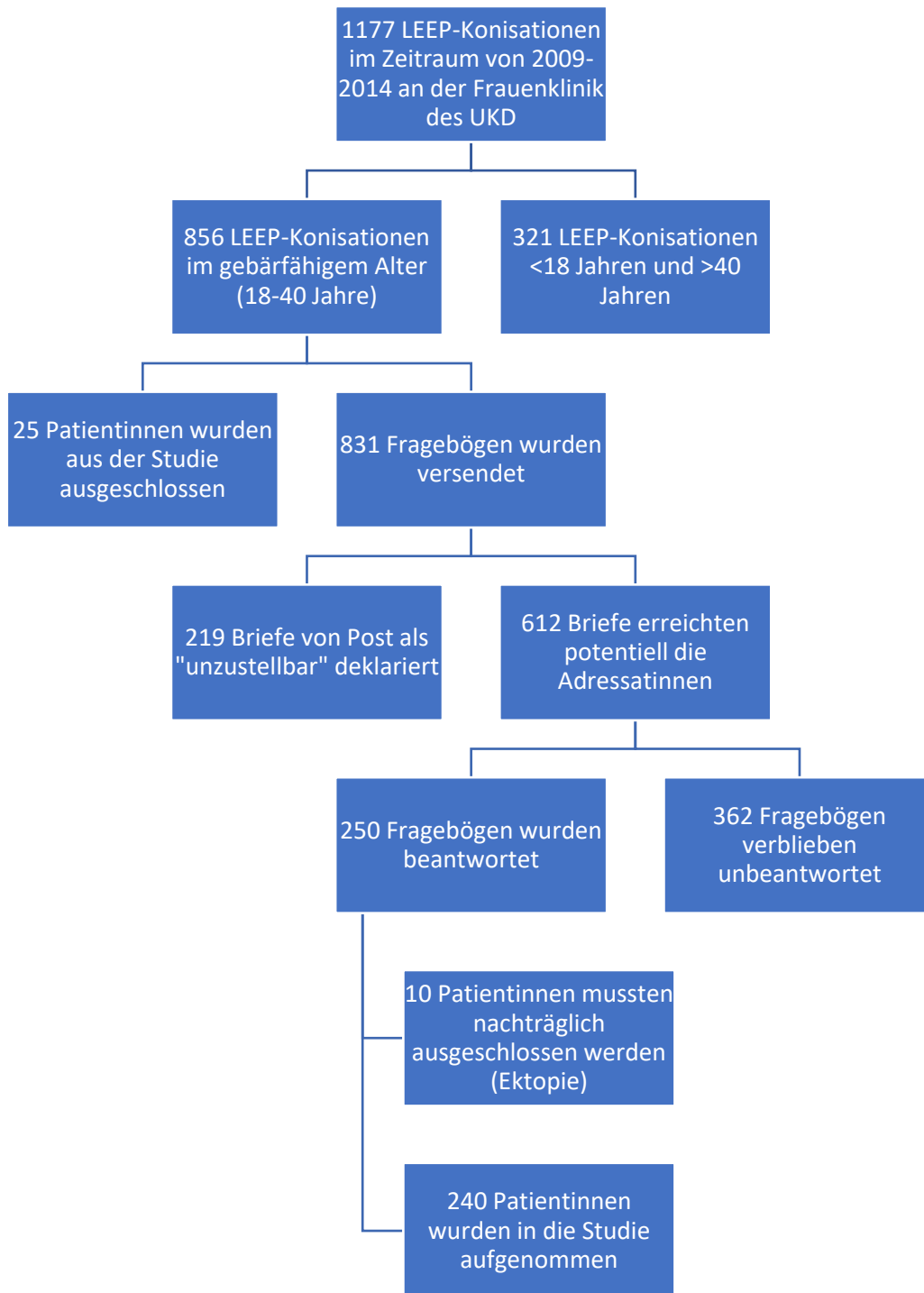


Abb. 10: Auswahl der Studienteilnehmerinnen. (UKD = Universitätsklinikum Düsseldorf).

2.10 Statistik

Zur deskriptiven Gegenüberstellung der Studien- und Kontrollgruppe griffen wir auf geläufige statistische Ansätze zurück. So gebrauchten wir Mediane, Perzentile und Mittelwerte um potentielle Unterschiede in der Verteilung einzelner Variablen der jeweiligen Gruppe deskriptiv herauszustellen. Darüber hinaus verwendeten wir die in der Literatur etablierten Tests zur Gegenüberstellung von Verteilungen von (binär) skalierten Zufallsvariablen. Hierzu zählen vor allem der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test sowie der Exakte Fisher-Test.

Um die kausale Abhängigkeit einer binär skalierten Zufallsvariable statistisch zu modellieren, verwendeten wir logistische Regressionsmodelle. Im Gegensatz zu weitverbreiteten linearen Wahrscheinlichkeitsmodellen, erlaubt uns dieser Regressionsansatz, dem nichtlinearen Effekt der Regressoren auf die Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Ausprägung der Zielgröße Rechnung zu tragen.

Um den Einfluss einer bestimmten Variablen auf die Zielgröße kausal zu interpretieren, musste für andere Kofaktoren - solche die einen Einfluss auf die abhängige Variable haben, als auch für solche die einen Einfluss auf die unabhängige Variable haben - kontrolliert werden. Jede einzubeziehende Kontrollvariable erhöht die Freiheitsgrade des zu schätzenden Modells, d.h. die Dimension des Parameterraums wächst. Mit anderen Worten, je höher die Dimension des Parameterraums des zu schätzenden Modells im Vergleich zur Dimension der verfügbaren Daten, desto unpräziser der Schätzer (des Parametervektors).

Die erhobenen Daten erlaubten uns für viele Einflussfaktoren zu kontrollieren. Gleichzeitig ist die Anzahl potentieller Regressoren groß im Vergleich zur Anzahl der befragten Patientinnen. Ein Großteil der erhobenen Variablen wird sicher keinen kausalen Einfluss auf die Zielgröße haben, doch ein offensichtliches Verfahren zur *a priori* Auswahl der „korrekten“ Teilmenge gibt es häufig nicht. Um dem „Fluch der Dimensionalität“ zu entgehen, machten wir Gebrauch von der „*post-double-selection*“ Methode, wie vorgeschlagen von Belloni und Chernozhukov (2014) (136). Dieses Verfahren zur statistischen Modellwahl und -spezifikation, basierend auf Tibshirani (1996) *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* (kurz *LASSO*), wählt zunächst alle „statistisch relevanten“ Kofaktoren zur Erklärung der Zielgröße aus (137). In einem zweiten Schritt werden ebenfalls alle „statistisch relevanten“ Kofaktoren zur Erklärung der Regressorvariable von Interesse ausgewählt. Die Vereinigung beider so ausgewählten Mengen an Variablen entspricht schließlich dem Set der Regressorvariablen im final zu schätzenden (logistischen) Regressionsmodell. Es gilt zu beachten, dass dieses Verfahren für jedes einzelne zu schätzende Regressionsmodell erneut angewendet wurde. Statistische Inferenz basierend auf dem so spezifizierten Modell ist generell belastbarer (siehe Belloni und Chernozhukov (2014) (136)).

Die statistische Auswertung erfolgte in R. Daten und Codes sind im (elektronischen) Anhang zu finden.

3. Ergebnisse

3.1 Erster Teil: Deskription der Daten

Es erfolgt zunächst die Deskription der erhobenen Daten.

3.1.1 Daten der Patientinnen

a) Altersverteilung zum Zeitpunkt der LEEP

Im Zeitraum von 2009 bis 2014 wurde an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf bei insgesamt 1177 Frauen eine LEEP durchgeführt. Das durchschnittliche Alter aller Frauen betrug 35,52 Jahre (Abb. 11).

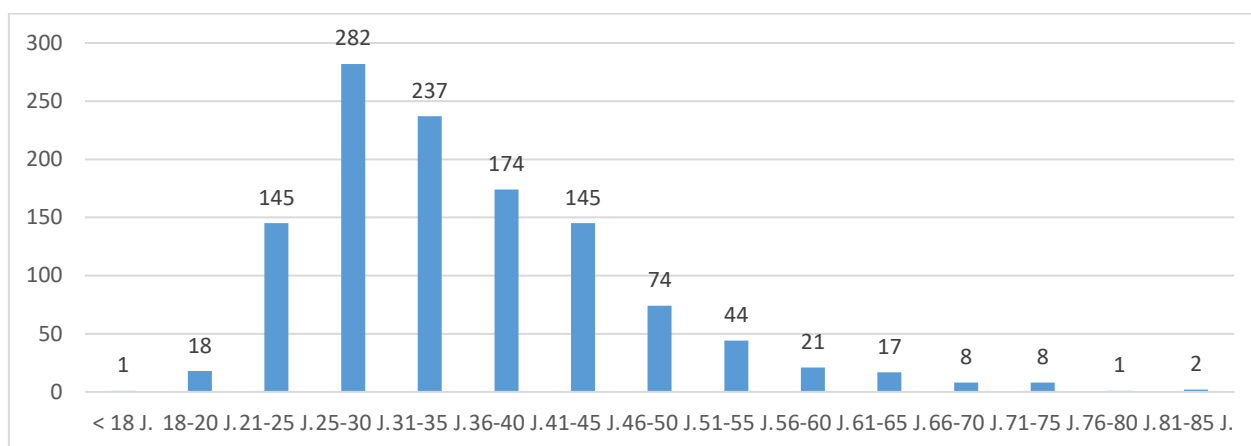


Abb. 11: Altersverteilung der Patientinnen zum Zeitpunkt der LEEP in Jahren (J. = Jahre).

Wir wählten alle Patientinnen im Alter von 18 bis einschließlich 40 Jahren aus. Dies waren insgesamt 856 Patientinnen (72,73%).

Insgesamt konnten die Daten von 240 Patientinnen in die Studie aufgenommen werden. In unserem Patientenkollektiv lag das Durchschnittsalter, in dem die LEEP durchgeführt worden ist, bei 30,43 Jahren (SD = 5,56 Jahre; Median = 30 Jahre). Die älteste Patientin war zurzeit der Durchführung der LEEP 40 Jahre alt, die jüngste 18 Jahre alt (Tabelle 1).

Alterskat.	18-20 Jahre	21-25 Jahre	26-30 Jahre	31-35 Jahre	36-40 Jahre
Anzahl gesamt	18	145	282	237	174
Anteil gesamt	1,53%	12,32%	23,96%	20,14%	14,78%
Anzahl SG	6	47	75	58	54
Anteil SG	2,5%	19,58%	31,25%	24,17%	22,5%

Tabelle 1: Anzahl und Anteil der Patientinnen der entsprechenden Alterskategorie zum Zeitpunkt der LEEP. Anzahl der Gesamtobservationen = 1177; Anzahl der Observationen in der Studiengruppe (SG) = 240; dargestellt in den entsprechenden Alterskategorien (Alterskat.).

Weitere Daten der Patientinnen der Studiengruppe (BMI, Raucherstatus, Vorerkrankungen) sind im Anhang zu finden (Seite 99 f.).

3.1.2 Präoperative Befunde

a) Ergebnisse der präoperativ entnommenen Pap-Abstriche

Präoperativ wurden bei den Patientinnen Pap-Abstriche entnommen und zytologisch durch das Institut für Pathologie des UKD analysiert. Die zytologische Einteilung erfolgte zurzeit der Abnahme der Pap-Abstriche nach der Münchner Nomenklatur II.

Präoperativ zeigte sich bei 102 der 240 Patientinnen (42,50%) ein PapIVa. Bei 94 Patientinnen (39,17%) lag ein PapIIID vor. Bei 41 Patientinnen (17,08%) zeigte sich im Abstrich ein PapII. Lediglich eine Patientin (0,42%) hatte einen PapI. In zwei der 240 Fälle (0,83%) fehlten in der Papierakte die Angaben zu dem präoperativen Pap-Abstrich (Abb. 12).

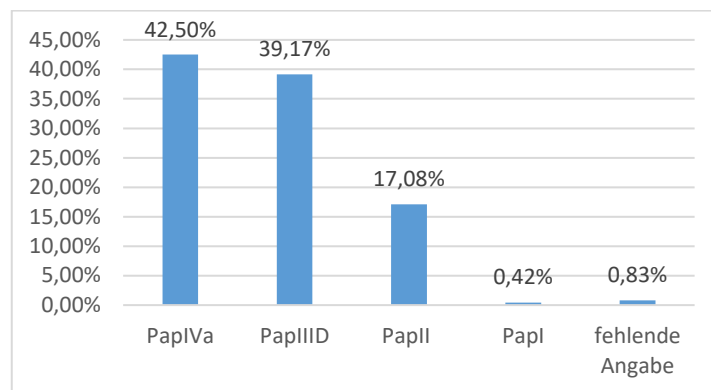


Abb. 12: Verteilung der Ergebnisse (in %) der präoperativ gewonnenen Pap-Abstriche. Die zytologische Einteilung erfolgte hier nach der Münchner Nomenklatur II.

b) Präoperativer HPV-Status

Bei 225 der 240 Patientinnen (93,75%) erwies sich die Testung auf eine Infektion mit einem HPV der Hochrisikogruppe als positiv. Bei zwölf der Patientinnen (5,00%) konnte präoperativ keine Infektion mit einem HPV-Subtyp der Hochrisikogruppe nachgewiesen werden. Bei drei Patientinnen (1,25%) war der präoperative HPV-Status nicht in der Akte verzeichnet (Abb. 13).

(Bei zwei der zwölf Patientinnen, die präoperativ negativ auf eine Infektion mit einem Hochrisiko-HPV-Subtyp getestet wurden, wurde klinisch der Verdacht auf das Vorliegen einer endozervikalen Läsion gestellt. Bei sechs der Patientinnen wurde klinisch der Verdacht auf eine hochgradige CIN gestellt und bei vier der zwölf negativ getesteten Patientinnen erfolgte präoperativ bioptisch der Nachweis einer CIN3 DD falsch negativer HPV-Test).

30 der 240 Patientinnen (12,50%) zeigten sich positiv auf eine Co-Infektion durch einen Niedrig-Risiko-Subtypen.

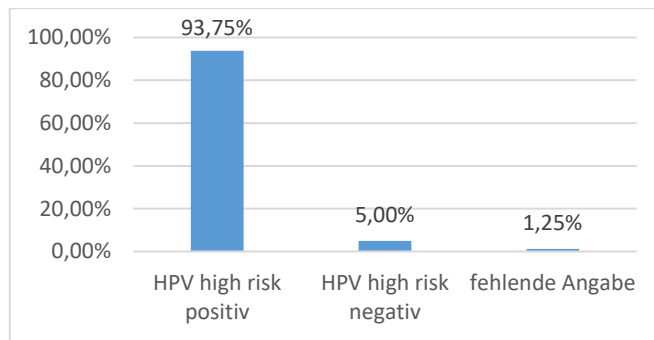


Abb. 13: Verteilung (in %) des präoperativen HPV-Status der Patientinnen. (High-risk = Hochrisiko-Subtyp).

c) Histopathologie der präoperativ durchgeführten Probeentnahme

Bei 226 der insgesamt 240 Patientinnen (94,17%) erfolgte präoperativ während der Differentialkolposkopie eine Probeentnahme für die weitere histologische Aufarbeitung bei Verdacht auf das Vorliegen einer höhergradigen CIN. Bei 14 Patientinnen (5,83%) wurde präoperativ keine Biopsie entnommen. Makroskopisch konnte aber auch bei diesen Patientinnen der Verdacht auf das Vorliegen einer höhergradigen CIN gestellt werden.

Bei insgesamt 188 der 226 Patientinnen (83,19%) bestätigte sich auch histopathologisch das Vorliegen einer schwergradigen zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN3) oder eines *Carcinoma in situ* (CIS) (Abb. 14).

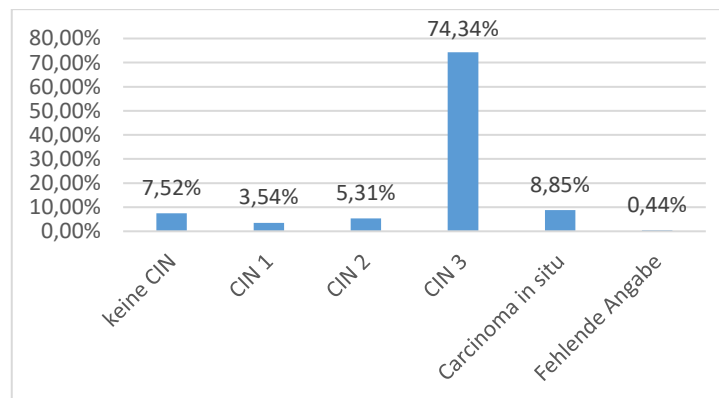


Abb. 14: Verteilung der histopathologischen Ergebnisse (in %) der präoperativ entnommenen Probeentnahmen. (CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie).

In einem Fall fehlte die Angabe zum Schweregrad der CIN im Biopsat. Bei den 37 Patientinnen, bei denen keine schwergradige CIN im Biopsat nachgewiesen werden konnte, wurde die Indikation zur LEEP aufgrund eines suspekten kolposkopischen Befundes, einer persistierenden HPV-Infektion und/oder eines wiederholt pathologischen Pap-Abstrichs (PapIIID oder PapIVa) gestellt. In 22 dieser 37 Fälle bestätigte sich das Vorliegen einer CIN3 und gar eines *Carcinoma in situ* in dem intraoperativ entnommenen Gewebe.

Lediglich bei 15 Patientinnen ohne Nachweis einer höhergradigen CIN in der Probeprobe konnte auch in dem intraoperativ entnommenen Exzidat der *Cervix uteri* keine CIN3, kein CIS oder Karzinom nachgewiesen werden (ggfs. aufgrund eines falsch positiven Pap-Abstrichs oder einer Abheilung).

3.1.3 Operationsdetails

An der Frauenklinik des UKD wurde im Zeitraum von 2009 bis 2014 die LEEP-Konisation vornehmlich von drei Operateurinn/en durchgeführt, was die operative Variationsbreite verringert. In 72,5% (174 der Fälle) erfolgte die Operation durch Operateur/in 1, in 16,25% (39 der Fälle) durch Operateur/in 2, in 9,58% (in 23 der Fälle) durch Operateur/in 3 und nur in vier Fällen (1,67%) wurde die Operation von wechselnden weiteren Operateurinn/en durchgeführt.

a) Gewebeentnahme intraoperativ

Bei insgesamt 198 der 240 Patientinnen (82,50%) wurde mittels LEEP-Konisation ein Gewebeteil in Form eines Kegels/Konus oder Hemi-Ellipsoids aus der *Cervix uteri* entfernt. Bei 103 Patientinnen (42,92%) erfolgte zusätzlich zu der Konus-Entnahme ein Nachresektat der vorderen und/oder hinteren Muttermundslippe.

Bei 33 Patientinnen (13,75%) erfolgte keine Konus-Entnahme, sondern eine gezielte kolposkopische Entfernung der Läsion per LEEP von der vorderen und/oder hinteren Muttermundslippe. Bei insgesamt neun (3,75%) Patientinnen fehlte die Angabe.

Bei 176 Patientinnen (73,33%) der insgesamt 240 Patientinnen wurde die Gewebeentnahme durch eine endozervikale Nachresektion ergänzt. Bei 62 (25,83%) Patientinnen wurde auf die Durchführung einer endozervikalen Nachresektion verzichtet. Bei weiteren zwei Patientinnen (0,84%) fehlten die Angaben in den Papierakten.

b) Tiefe und Volumen des intraoperativ entfernten Exzidats

Laut Angaben des Instituts für Pathologie des UKD wurde das entnommene Gewebe wie folgt vermessen: Durchmesser 1: 12-6Uhr, Durchmesser 2: 9-3Uhr und Höhe des Konus.

- Tiefe des Exzidats

Die Höhe des Konus/Hemi-Ellipsoids interpretierten wir als maximale Tiefe des Konus, es sei denn, es ist explizit in dem Pathologiebericht in der Beschreibung des Konus oder des Nachresektats etwas anderes beschrieben worden. Im Durchschnitt wurde ein Konus mit der Tiefe von 0,78cm (SD = 0,34cm; Median = 0,7cm) entnommen. Die maximale Tiefe betrug 2,2cm; die minimale Tiefe betrug 0,1cm. In 9 Fällen fehlten die histopathologischen Angaben in der Akte.

- Volumen des Exzidats

In 198 der 240 Fälle (82,5%) wurde intraoperativ ein Konus/Hemi-Ellipsoid entfernt. In diesen Fällen berechneten wir das entnommene Volumen. Hier ist zu beachten, dass wir zusätzlich entnommenes Gewebe in Form eines Nachresektats der vorderen oder hinteren Muttermundslippe sowie eines endozervikalen Nachresektats nicht mit in die Berechnung des Volumens aufnahmen, da in den histopathologischen Befunden genaue Beschreibungen der entnommenen Formen fehlten. Laut Aussagen des Instituts für Pathologie zeigte sich das Gewebe sehr uneinheitlich in Form und Größe, sodass eine Quantifizierung bzw. Typisierung des zusätzlichen exzidierten Gewebes für eine Volumenberechnung kaum möglich erschienen.

Für die Berechnung des Volumens des entnommenen Konus- bzw. Hemi-Ellipsoid-Volumens orientierten wir uns an folgender Formel (angelehnt an das Paper von Phadnis et al. (2010) (138)):

Volumen des entnommenen Konus/Hemi-Ellipsoids = $\frac{1}{2} * \frac{4}{3} * \pi * \frac{a}{2} * \frac{b}{2} * c$; mit a = Transversaldurchmesser (9-3Uhr), b = Longitudinaldurchmesser (12-6Uhr), c = Tiefe/Höhe (Abb. 15).

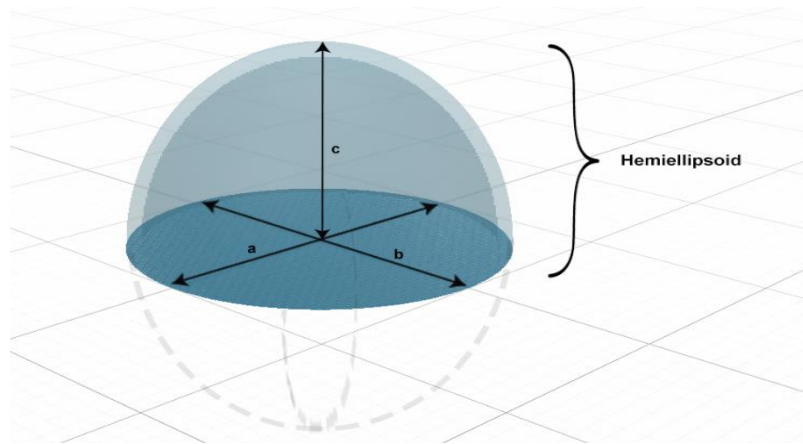


Abb. 15: Hemi-Ellipsoid. (a = Durchmesser 1, b = Durchmesser 2, c = Tiefe des Exzidats = Radius).

Es zeigte sich ein entnommenes Durchschnittsvolumen von 0,99cm³ (SD = 1,3cm³; Median = 0,76cm³). Das maximal entnommene Volumen lag bei 11,04cm³ bei Vorliegen eines Karzinoms. Das kleinste entnommene Volumen maß 0,06cm³.

c) Histopathologie des intraoperativ entnommenen Gewebes

Die histopathologische Aufarbeitung der entnommenen Exzidate zeigte in 80% der Fälle (insgesamt bei 192 Patientinnen) eine hochgradige Dysplasie, ein *Carcinoma in situ* oder gar ein Karzinom (161 CIN3 (67,08%), 29 *Carcinomae in situ* (12,08%), 2 *Carcinomae* (0,83%)). Bei 17 Patientinnen (7,08%) zeigten sich histopathologisch mäßiggradige Plattenepitheldysplasien (CIN2). Bei 9 Patientinnen (3,75%) konnten nur geringgradige Plattenepitheldysplasien (CIN1) nachgewiesen werden. Bei insgesamt 20 Patientinnen (8,33%) zeigte sich in dem entnommenen Präparat keine Dysplasie. In zwei Fällen fehlten die histopathologischen Angaben (Abb. 16).

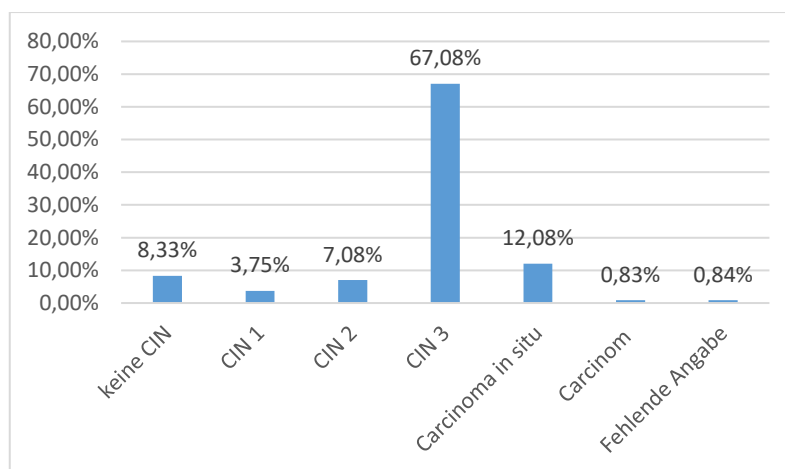


Abb. 16: Histopathologie des intraoperativ entnommenen Exzidats (anteilig in %). (CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie).

d) In sano/non in sano Resektion

Vorneweg ist es wichtig zu erwähnen, dass alle Schnittländer intraoperativ großzügig laservaporisiert worden sind und somit kolposkopisch alle Läsionen in sano entfernt wurden. Eine sichere histopathologische in sano Resektion wurde deshalb um Gewebe zu schonen bei jungen Frauen nicht angestrebt.

- Ektozervikale Absetzung

Insgesamt 108 Exzidate (45%) zeigten sich in der histopathologischen Aufarbeitung ektozervikal ohne Dysplasienachweis. In 127 der Fälle (52,92%) konnten in den ektozervikalen Schnittländern dysplastische Zellen nachgewiesen werden (nachfolgend Laservaporisation). Bei 5 Patientinnen (2,08%) fehlten die Angaben in den Papierakten.

- Endozervikale Absetzung

Insgesamt konnte bei 198 Patientinnen (82,5%) in der histopathologischen Untersuchung eine saubere endozervikale Absetzung nachgewiesen werden. Bei 36 Patientinnen (15,0%) wurde endozervikal histopathologisch eine non in sano Resektion durchgeführt (auch endozervikale Nachresektion). In 6 Fällen (2,5%) fehlten präzise Angaben in den histopathologischen Befunden.

3.1.4 Schwangerschaft und Geburt nach LEEP

Zum Zeitpunkt des Ausfüllens der Fragebögen hatten insgesamt 94 Patientinnen nach Durchführung der LEEP geboren. Unter den Patientinnen, die auf die Befragung geantwortet haben, gab es insgesamt drei Zwillingschwangerschaften. 91 Patientinnen trugen eine Einlingschwangerschaft aus (Abb. 17).

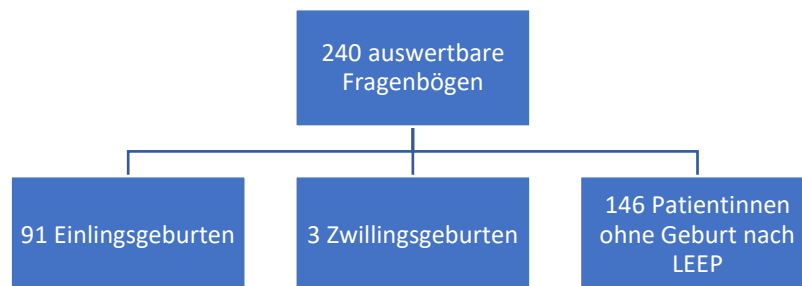


Abb. 17: Anzahl der Geburten nach LEEP.

- Mehrlingsschwangerschaften nach LEEP

Drei Patientinnen, die nach LEEP geboren, bekamen Zwillinge. Die Zwillingschwangerschaften erreichten ein Schwangerschaftsalter von 34+0, 35+2 und 34+2 Wochen.

- Schwanger nach LEEP und zurzeit der Befragung

Drei Patientinnen, die auf den Fragebogen antworteten, waren zum Zeitpunkt der Befragung noch schwanger.

3.1.5 Einlingsschwangerschaften nach LEEP

a) Gestationsalter der Einlinge

Unter den Einlingsschwangerschaften zeigten sich insgesamt neun Schwangerschaften mit Beendigung vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (9,89%).

Bei 3,30% der Frauen mit Einlingsschwangerschaften dauerte die Schwangerschaft 36 Wochen (+ X Tage), bei 2,20% 35 Wochen (+ X Tage), bei 2,20% 34 Wochen (+ X Tage) und bei jeweils 1,10% 33 und 32 Wochen (+ X Tage).

Dies bedeutet, dass nur 2,2% der Schwangerschaften vor Vollendung der 34. Schwangerschaftswoche beendet wurden.

Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer betrug 38,96 Wochen (+ X Tage) (SD = 1,99 Wochen (+ X Tage); Median = 39 Wochen (+ X Tage)).

Insgesamt 82 Frauen (90,11%) gebaren ihr Kind nach Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche. Acht Frauen (8,79%) gebaren in Woche 37 + X Tage (d.h. in der 38. Schwangerschaftswoche (SSW)), 14 Frauen (15,38%) in Woche 38 + X Tage (d.h. in der 39. SSW), 16 Frauen (17,58%) in Woche 39 + X Tage (d.h. in der 40. SSW). Insgesamt 26 Frauen (28,57%) gebaren in Woche 40 + X Tage (d.h. in der 41. SSW), 14 Frauen (15,38%) in Woche 41 + X Tage (d.h. in der 42. SSW) und 4 Frauen (4,40%) in Woche 42 (d.h. in der 43. SSW) (Abb. 18).

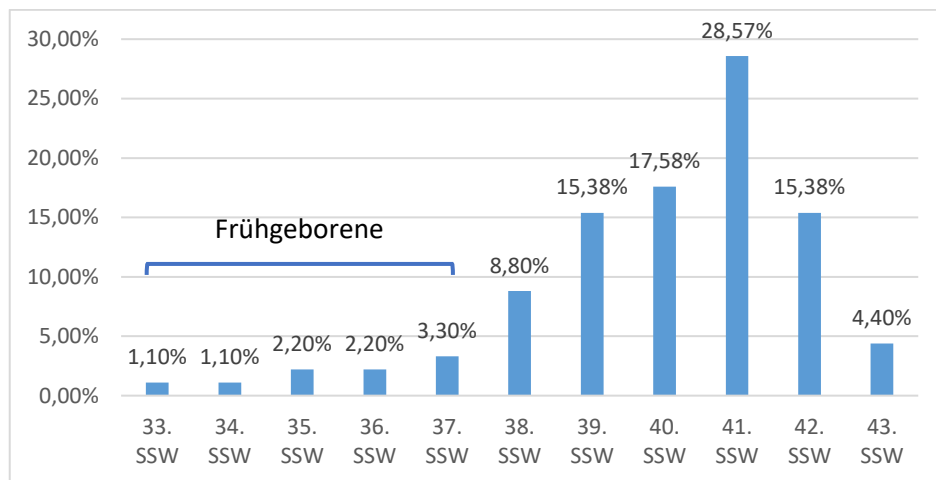


Abb. 18: Verteilung (in %) der laufenden Schwangerschaftswochen, in denen die Einlinge (n = 91) geboren wurden. 9,89% der Einlinge wurden vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche geboren und waren somit Frühgeborene (n = 9).

b) Geburtsgewicht der Einlinge

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Einlinge nach Durchführung einer LEEP bei der Mutter, lag bei 3370,22g (SD = 526,52g; Median = 3350g). Das höchste Geburtsgewicht betrug 4470g und das niedrigste 1570g.

Insgesamt lag bei fünf Einlingsschwangerschaften ein Geburtsgewicht von weniger als 2500g (5,49%) vor. Nur drei der fünf Neugeborenen, bei denen das Geburtsgewicht unter 2500g lag, waren auch Frühgeborene. Bei zwei Einlingsschwangerschaften (2,20%) lag das Geburtsgewicht unter 2000g (1970g und 1570g; beides Frühgeborene).

In 10 Fällen (10,99%) wurden makrosome Kinder geboren. Hier betrug das Geburtsgewicht über 4000g (Abb. 19).

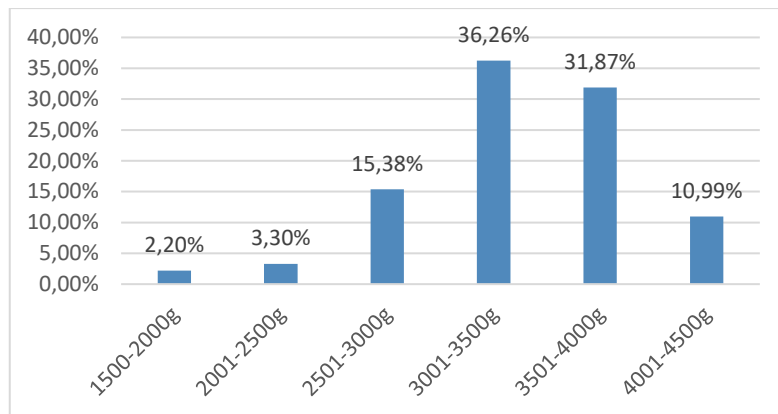


Abb. 19: Geburtsgewicht der Einlinge (n = 91) in Gramm (g), die nach Durchführung der LEEP geboren wurden (anteilig in %).

c) Geburtslänge der Einlinge

Die durchschnittliche Geburtslänge betrug 51,57cm (SD = 2,96cm; Median = 52cm). Die Maximallänge lag bei 61cm. Die Minimallänge betrug 41cm bei Geburt.

d) Kopfumfang der Einlinge

Der durchschnittliche Kopfumfang bei Geburt betrug 34,87cm (SD = 1,67cm; Median = 35cm). In 15 Fällen fehlte hier die Angabe.

e) Kindslage der Einlinge

Unter den Einlingsschwangerschaften entwickelten sich insgesamt 71 Geburten (78,02%) aus der Schädellage und 12 Geburten aus der Beckenendlage (13,19%). Zwei Patientinnen (2,20%) gaben an, sich nicht an die Lage des Kindes bei Geburt erinnern zu können, wohingegen 6 Patientinnen (6,59%) gar keine Angaben zu dieser Frage machten.

f) Geburtsmodus der Einlinge

In 46 Fällen (50,55%) lag eine Spontan Geburt vor. Bei 32 Patientinnen (35,16%) mit Einlingsschwangerschaft wurde eine *Sectio caesarea* durchgeführt. 13 Patientinnen (14,29%) gaben an, dass eine Zangen- bzw. Saugglocken-assistierte Geburt erfolgte (Abb. 20).

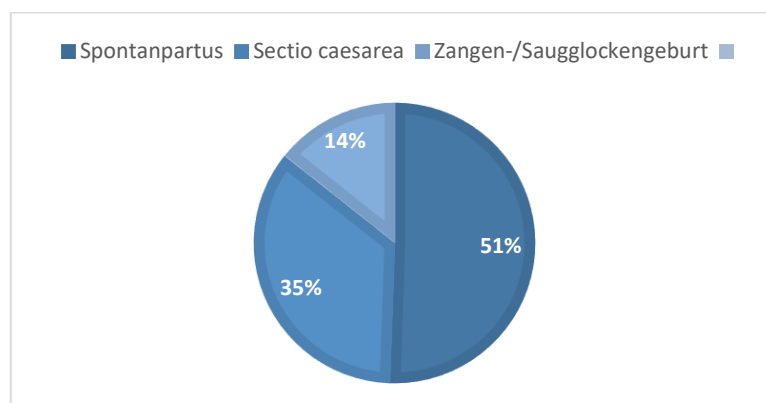


Abb. 20: Geburtsmodus (anteilig in %) der Einlinge (n = 91) nach LEEP.

g) Schwangerschafts-/Geburtskomplikationen nach LEEP

Insgesamt gaben acht Patientinnen (8,8%) an, in der Schwangerschaft nach LEEP-Konisation einen vorzeitigen Blasensprung gehabt zu haben. Bei zwei Patientinnen trat eine Zervixinsuffizienz (2,2%) auf. In insgesamt vier Fällen führte dies zu einer Beendigung der Schwangerschaft vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche.

In einem Fall (1,1%) der 91 Einlingsschwangerschaften nach LEEP trat ein *HELLP*-Syndrom auf - ohne Folge einer Frühgeburt. In einem weiteren Fall (1,1%) führte eine vorzeitige Wehentätigkeit zur Frühgeburt (Tabelle 2).

Komplikation	Anzahl	Anteil
(früher) vorzeitiger Blasensprung	8	8,8%
Zervixinsuffizienz	2	2,2%
<i>HELLP</i> -Syndrom	1	1,1%
VWTK	1	1,1%

Tabelle 2: Schwangerschafts-/Geburtskomplikationen nach LEEP in Anzahl und anteilig. (VWTK = vorzeitige Wehentätigkeit).

h) Vaginale Infektionen während der Schwangerschaft nach LEEP

Vier der Patientinnen (4,4%), die nach LEEP-Konisation schwanger waren, gaben an, dass sie während der Schwangerschaft an einer vaginalen Infektion erkrankt gewesen sind. In drei der Fälle lag eine Infektion durch *Chlamydia trachomatis* vor. In einem weiteren Fall konnte eine Vaginalmykose nachgewiesen werden. Keine der Patientinnen hatte eine Frühgeburt.

i) Nikotinkonsum während der Schwangerschaft nach LEEP

Vier der Patientinnen (4,4%), die einen Einling gebären, gaben an während der Schwangerschaft geraucht zu haben. Keine der Patientinnen mit positiver Raucheranamnese während der Schwangerschaft hatte eine Frühgeburt.

j) Alter der Mütter bei Geburt nach LEEP

Das Durchschnittsalter am Tag der Entbindung eines Einlings nach LEEP lag bei 32,66 Jahren (SD = 4,58 Jahre; Median = 32 Jahre). Das höchste Alter lag bei 42 Jahren und das niedrigste bei 23 Jahren (Abb. 21).

Insgesamt 34 der Patientinnen (37,36%) waren am Tag der Entbindung 35 Jahre alt (insgesamt 10 Frauen, 10,99%) oder älter (insgesamt 24 Frauen, 26,37%).

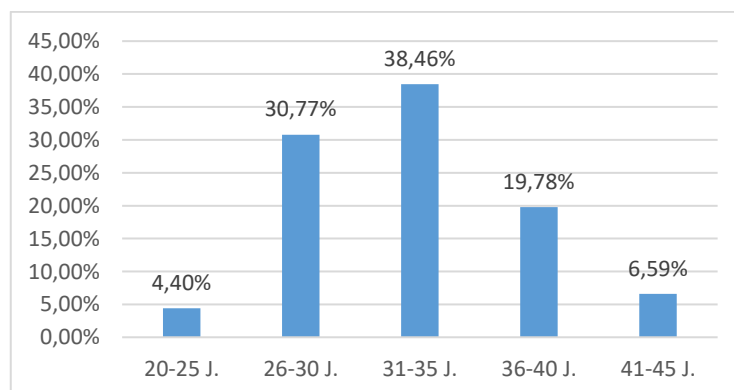


Abb. 21: Verteilung (in %) des Alters der Mutter bei Geburt nach LEEP. (J. = Jahre).

k) Abstand zwischen Geburt und LEEP

Der durchschnittliche Abstand zwischen der Durchführung der LEEP und der Entbindung lag bei 856,95 Tagen (SD = 499,96 Tage; Median = 715 Tage) bzw. 2,35 Jahren. Der kürzeste Abstand lag bei 301 Tagen.

In 7 Fällen (7,69%) betrug der zeitliche Abstand zwischen der Durchführung der LEEP und der Geburt eines Einlings unter einem Jahr.

3.1.6 Schwangerschaften und Geburten vor LEEP

a) Geburten vor Durchführung der LEEP

Unter den 91 Patientinnen, die einen Einling gebären, hatten 73 der Patientinnen (80,22%) noch kein Kind vor Durchführung der LEEP-Konisation geboren. Das bedeutet, die Mehrheit der Patientinnen entband nach Durchführung der LEEP ihr erstes Kind (Abb. 22).

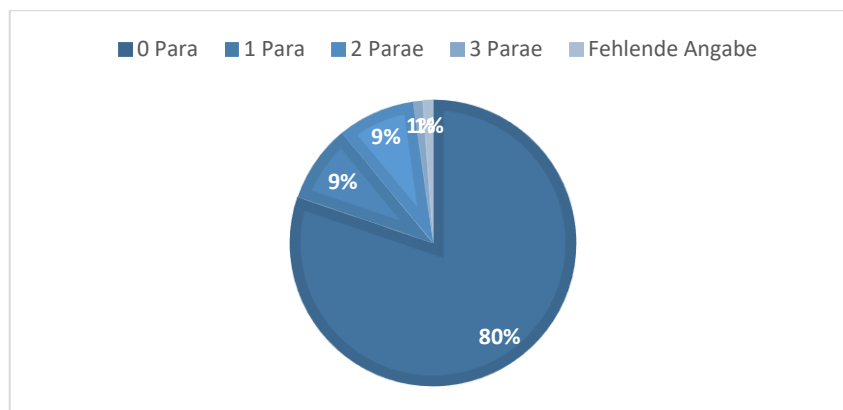


Abb. 22: Anzahl der Geburten (anteilig in %) vor LEEP.

b) Frühgeburt vor LEEP

Unter den Frauen, die nach LEEP entbanden, hatte nur eine Patientin eine Frühgeburt in der Vorgeschichte. Diese entband das Kind nach LEEP-Konisation termingerecht.

c) Interruptio vor Durchführung der LEEP

Neun Patientinnen (10,11%), die nach LEEP entbanden, hatten eine Interruptio in der Vorgeschichte. Keine der Patientinnen mit Zustand nach Interruptio hatte eine Frühgeburt.

d) Abort vor LEEP

Insgesamt 8 Patientinnen, die nach LEEP entbanden, hatten eine (oder mehrere) Aborte vor LEEP. Eine dieser Patientinnen mit Abort in der Vorgeschichte entband nach LEEP ein Frühgeborenes.

3.1.7 Frühgeburten in gesonderter Betrachtung

Unter den 91 Einlingsschwangerschaften nach LEEP wurden 9,89% der Schwangerschaften vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche beendet.

a) Schwangerschaftswoche und Geburtsgewicht der Frühgeborenen

77,8% der Frühgeburten traten bei Frauen auf, die nach LEEP das erste Kind gebären.

77,78% der Frühgeborenen kamen nach Vollendung der 34. Schwangerschaftswoche zur Welt. 22,22% der Frühgeborenen wurden vor Vollendung der 34. Schwangerschaftswoche geboren.

Drei der Frühgeborenen wiesen ein Geburtsgewicht unter 2500g auf. Zwei der Frühgeborenen wogen bei Geburt weniger als 2000g.

b) Geburtsmodus der Frühgeborenen

Wenn man gezielt die Frühgeburten betrachtet, zeigt sich kein Überwiegen der Schnittentbindungen. 44,44% der Frühgeborenen kamen via *Sectio caesarea* zur Welt, 44,44% via Spontanpartus und 11,11% via Zangen- bzw. Saugglocken-assistierter Geburt.

c) Ursachen der Frühgeburt nach LEEP

Wir kontaktierten die Frauenärzte der Patientinnen, die angegeben hatten eine Frühgeburt gehabt zu haben, um weitere Informationen über die Genese der Frühgeburt zu erhalten. Es ergab sich, dass bei drei Patientinnen ein vorzeitiger Blasensprung auftrat. Bei einer Patientin wurde berichtet, dass eine Zervixinsuffizienz ursächlich der Frühgeburt war. In einem Fall traten vorzeitige Wehen auf, welche zu einer Frühgeburt führten. Bei vier Patientinnen war die Genese der Frühgeburlichkeit unbekannt (Tabelle 3).

Ursache der Frühgeburt	Anzahl	Anteil
Unbekannt	4	44,44%
Früher VBS	3	33,33%
Zervixinsuffizienz	1	11,11%
VWTK	1	11,11%

Tabelle 3: Ursache für Frühgeburlichkeit nach LEEP (in Anzahl und anteilig). (VBS = vorzeitiger Blasensprung; VWTK = vorzeitige Wehentätigkeit).

d) Alter der Mütter bei Geburt, die eine Frühgeburt hatten

Acht der Patientinnen, die eine Frühgeburt hatten, waren älter als 30 Jahre alt (88,89%). Sechs der Patientinnen waren bereits 35 Jahre alt (11,11%) oder älter (55,56%). Das bedeutet 66,67% der Mütter, die eine Frühgeburt entbanden, waren bereits ≥ 35 Jahre alt.

e) Body-Mass-Index (BMI) der Mütter, die eine Frühgeburt hatten

Insgesamt 77,78% der Mütter, die eine Frühgeburt gebären zeigten sich normalgewichtig. 11,11% erwiesen sich präadipös; 11,11% hatten eine Adipositas Grad I.

f) CIN im Exzidat der Patientinnen, die eine Frühgeburt hatten

In acht der neun Fälle von Frühgeburlichkeit konnte eine CIN3 in dem intraoperativ entnommenen Gewebe nachgewiesen werden. In einem Fall lag ein CIS vor. Somit lag in den neun Fällen stets eine schwergradige zervikale intraepitheliale Neoplasie vor.

g) Tiefe und Volumen des Exzidats der Patientinnen, die eine Frühgeburt hatten

Der Durchschnitt der Tiefe des entnommenen Exzidats betrug bei den Patientinnen, die eine Frühgeburt gebären, 0,82cm (SD = 0,27cm; Median = 0,9cm). Bei den Patientinnen, die das Kind nach Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche entbanden betrug die durchschnittliche Tiefe des Exzidats 0,77cm (SD = 0,32cm; Median = 0,7cm).

Die Volumina der Exzidate der Patientinnen, die vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche entbanden, maßen 0,86cm³ (SD = 0,51; Median = 0,9cm³). Bei den Patientinnen, die keine Frühgeburt hatten, maßen die Volumina im Mittel 1,0cm³ (SD = 1,38cm³; Median = 0,75cm³).

Somit zeigt sich, dass die exzidierten Volumina bei den Frauen, die keine Frühgeburt entbanden größer waren, als bei den Frauen, die vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche entbanden. Hingegen erwies sich die Tiefe des Exzidats bei den Frauen, die eine Frühgeburt hatten, als minimal größer.

3.1.8 Abort nach LEEP

Insgesamt 101 der 240 Patientinnen (42,08%), die den Fragebogen beantworteten, gaben an, nach Durchführung der LEEP mindestens einmal schwanger gewesen zu sein. Zwölf der Patientinnen gaben an, einen Frühabort in der ersten Schwangerschaft nach LEEP gehabt zu haben (11,88%). Von diesen erlitt eine Patientin zwei Frühaborte nach LEEP-Konisation, zwei Patientinnen drei Frühaborte (Abb. 23).

Zwei Patientinnen, die nach LEEP einen Abort hatten, erlitten bereits vor Durchführung der LEEP drei Frühaborte (habituelle Abortneigung). Eine weitere Patientin hatte bereits einen Abort in der Vorgeschichte. Bei einer Patientin verblieb die Vorgeschichte bezüglich eines vorausgegangenen Abortes unbekannt (Abb. 23)

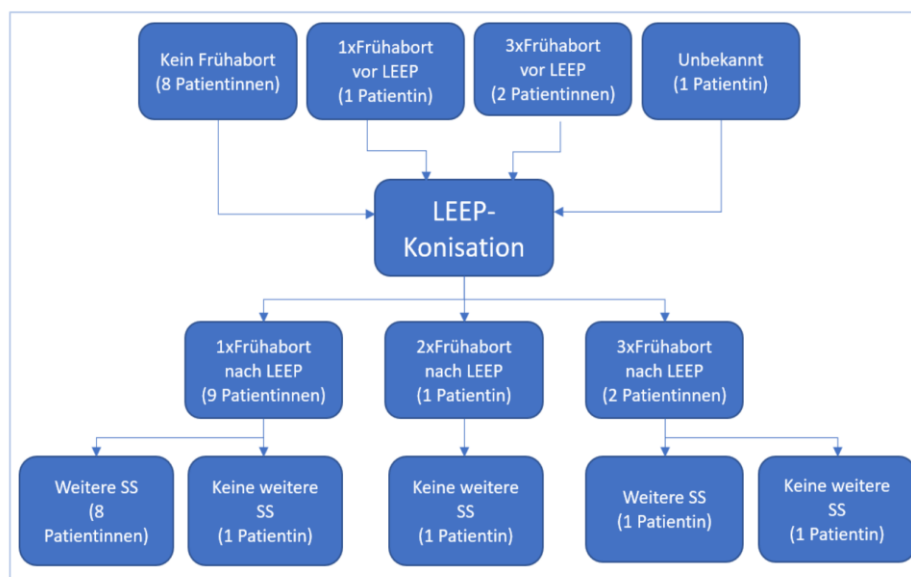


Abb. 23: Aborte vor und nach LEEP. Insgesamt 12 Patientinnen hatten einen (oder mehrere) Abort(e) nach LEEP. (SS = Schwangerschaft).

Eine Patientin (0,99%) hatte einen Spätabort nach LEEP aufgrund einer Komplikation einer Fruchtwasserpunktion. Eine weitere Patientin (0,99%) hatte eine Extrauterin gravidität (EUG). Wiederum drei Patientinnen (2,97%) führten in der ersten Schwangerschaft nach LEEP eine Interruptio durch.

3.1.9 Rezidiv nach LEEP

Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird an der Frauenklinik des UKD besonders zurückhaltend und gewebeschonend operiert. Wir erfragten in den Fragebögen auch das Wiederauftreten einer Dysplasie bzw. ob eine erneute Konisation/Operation vonnöten wurde.

Hier ergab sich unter den 240 auswertbaren zurückgesandten Fragebögen eine **Rezidivhäufigkeit von 4,17% (10 Frauen)**.

Bei zwei weiteren Frauen wurde einen Monat nach der ersten LEEP-Konisation eine Re-LEEP bei non in sano Resektion durchgeführt. Bei einer anderen konnte ein Adenokarzinom bei der ersten LEEP nachgewiesen werden, sodass eine zeitnahe Hysterektomie empfohlen wurde. Die drei letztgenannten wurden nicht in die Rezidivquote einbezogen, da bei den genannten Patientinnen nicht im wirklichen Sinne von einer „Wiedererkrankung“ auszugehen ist, sondern die Therapie vervollständigt wurde.

Sechs der Frauen mit Rezidiv erhielten eine erneute LEEP an der Universitätsklinik Düsseldorf. Bei vier Frauen wurde eine erneute Konisation (oder ggfs. andere Therapie) extern durchgeführt. Eine Patientin machte keine Angaben zu der Rezidivität.

Eine erneute Konisation wurde nach 5, 6, 9, 16,5, 32, 32,5, 40, 44 und 65 Monaten durchgeführt. Bei einer Patientin fehlte die Angabe des Rezidivzeitpunkts. Aus den Angaben konnte keine zeitliche Tendenz für das Wiederauftreten eines Rezidivs gefunden werden. 33,33% der operationswürdigen Rezidive traten innerhalb des ersten Jahres nach Durchführung der LEEP-Konisation auf. 40,0% traten innerhalb der ersten zwei Jahre nach LEEP auf. 60,0% traten innerhalb der ersten drei Jahre nach LEEP auf.

3.1.10 Daten der Kontrollgruppe

Im Zeitraum vom 01.01.2016 bis einschließlich 30.06.2016 wurden 956 Einlingsschwangerschaften in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf entbunden. Insgesamt 135 der Schwangeren entbanden vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (14,12%). 46 Schwangerschaften (4,81%) waren vor Vollendung der 34. Schwangerschaftswoche beendet und 27 Neugeborene (2,82%) wurden vor Vollendung der 32. Schwangerschaftswoche geboren (siehe Anhang, Tabelle 8 auf Seite 101).

Durchschnittlich gebären die Patientinnen in Woche 38,19 (+ X Tage), das heißt in der 39. Schwangerschaftswoche (SD = 2,5 Wochen (+ X Tage); Median = 39 Wochen (+ X Tage)). Die kürzeste Schwangerschaftsdauer in der ersten Jahreshälfte von 2016 betrug 23+0 Schwangerschaftswochen, die längste betrug 42+0 Schwangerschaftswochen (Abb. 24).

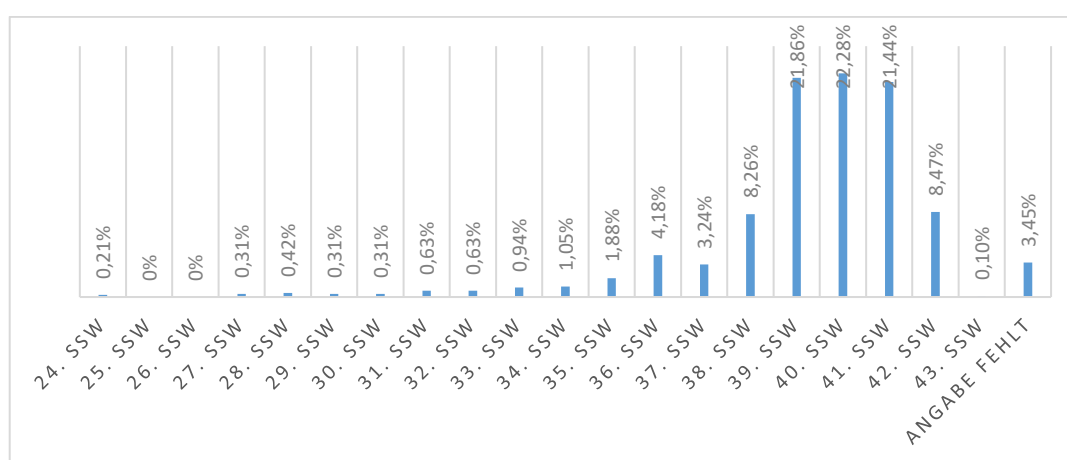


Abb. 24: Angabe der laufenden Schwangerschaftswoche (SSW) (anteilig in %) der Kontrollgruppe (n = 956).

Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug 3275,63g (SD = 609,41g; Median = 3330g). Das geringste Geburtsgewicht lag bei 475 Gramm. Das Maximalgewicht betrug 5170 Gramm. Bei insgesamt 74 der Neugeborenen (7,74%) betrug das Geburtsgewicht weniger als 2500 Gramm. Bei 33 dieser (3,45%) betrug das Geburtsgewicht unter 2000 Gramm (Abb. 25).

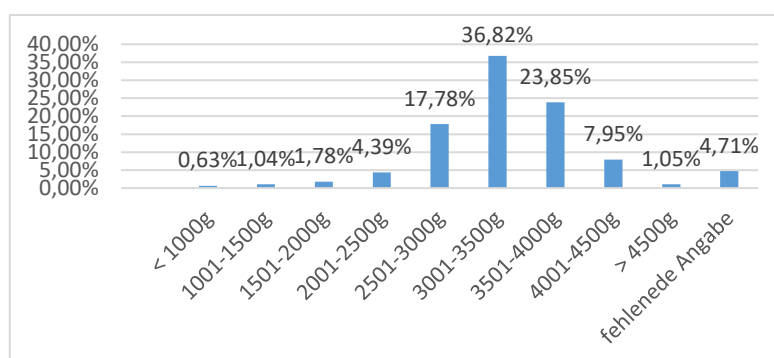


Abb. 25: Geburtsgewicht der Kontrollgruppe (anteilig in %, n = 956).

Weitere Daten der Kontrollgruppe sind im Anhang (Seite 101 ff.) zu finden.

3.1.11 Gegenüberstellung der Studien- und der Kontrollgruppe

a) Graphische Veranschaulichung der (unbedingten) Verteilung kontinuierlicher Variablen

Die folgenden Abbildungen veranschaulichen die unbedingte Verteilung von verschiedenen kontinuierlichen Variablen der Studiengruppe (LEEP) und der Kontrollgruppe (No LEEP).

- Schwangerschaftswoche bei Entbindung

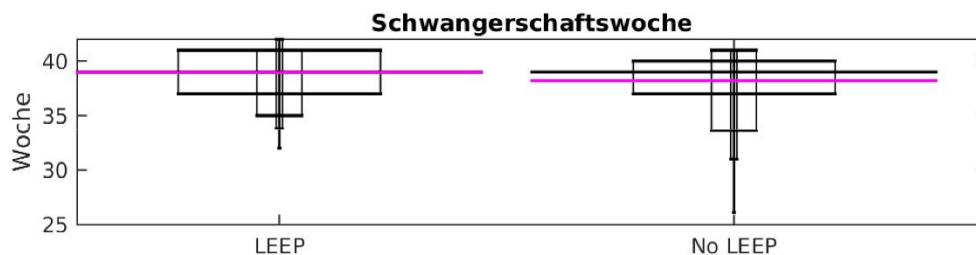


Abb. 26: Unbedingte Verteilung der Schwangerschaftswoche (+ X Tage) in der LEEP und Nicht-LEEP-Gruppe. Mittelwert in magenta, Median (= 50%-Perzentil) in schwarz dargestellt. Die Rechtecke rahmen in absteigender Breite die mittleren 68%, 90%, 95% und 99% der Beobachtungen. Die jeweils horizontalen Linien entsprechen folglich dem 5. bzw. 95. Perzentil, dem 2,5. bzw. 97,5. Perzentil und dem 0,5. bzw. 99,5. Perzentil.

In der Gegenüberstellung der Schwangerschaftswochen, in denen die Patientinnen nach LEEP und die Patientinnen der Kontrollgruppe ein Kind entbanden, zeigte sich, dass sich **die Mittelwerte und Mediane nicht sehr unterscheiden**. Auffällig erscheint, dass in der Kontrollgruppe mehr Schwangerschaften vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche beendet wurden. So zeigt sich, dass sehr frühe Frühgeborene nur in der Kontrollgruppe zu verzeichnen waren (d.h. es liegt eine Verteilung mit schwereren Rändern vor). In der Gruppe der Patientinnen mit Zustand nach LEEP zeigt sich ein höheres durchschnittliches Gestationsalter als in der Kontrollgruppe (Abb. 26).

- Geburtsgewicht:

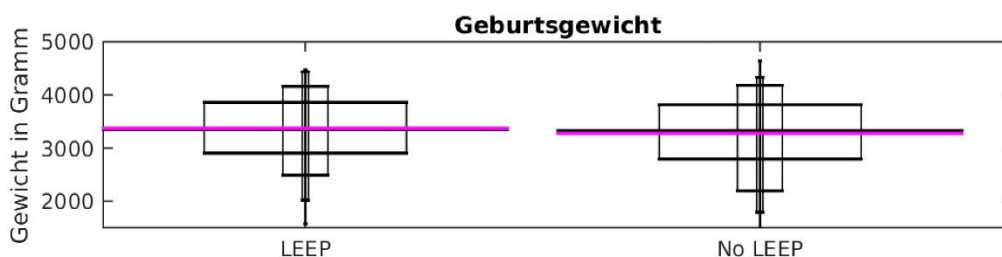


Abb. 27: Unbedingte Verteilung des Geburtsgewichts (in Gramm) in der LEEP und Nicht-LEEP-Gruppe. Mittelwert in magenta, Median (= 50%-Perzentil) in schwarz dargestellt. Die Rechtecke rahmen in absteigender Breite die mittleren 68%, 90%, 95% und 99% der Beobachtungen. Die jeweils horizontalen Linien entsprechen folglich dem 5. bzw. 95. Perzentil, dem 2,5. bzw. 97,5. Perzentil und dem 0,5. bzw. 99,5. Perzentil.

Auch in der Gegenüberstellung der unbedingten Verteilung des Geburtsgewichts erschienen Mittelwert und Median nicht sehr unterschiedlich. Hier zeigte sich eine leicht homogenere Verteilung (Abb. 27).

Eine Gegenüberstellung des Alters der Mutter bei Geburt und der Anzahl der Parae ist im Anhang zu finden (Seite 107).

b) Gegenüberstellung der Mittelwerte und Mediane für verschiedene Variablen der Studien- und der Kontrollgruppe

In der folgenden Tabelle erfolgt eine Übersicht über die Mittelwerte und Mediane entsprechender Variablen für Patientinnen der Studien- und der Kontrollgruppe (Tabelle 4):

	Mittelwert LEEP	Mittelwert No LEEP	Median LEEP	Median No LEEP
Schwangerschaftswoche (in Woche + X Tage)	38,956	38,191	39	39
Geburtsgewicht (in g)	3370,2	3275,6	3350	3330

Tabelle 4: Mittelwert und Median der entsprechenden Variablen für Patientinnen der Studien- und der Kontrollgruppe.

In der folgenden Abbildung sind die Konfidenzintervalle der jeweiligen geschätzten Mittelwerte der Studien- und der Kontrollgruppe graphisch dargelegt (Abb. 28):

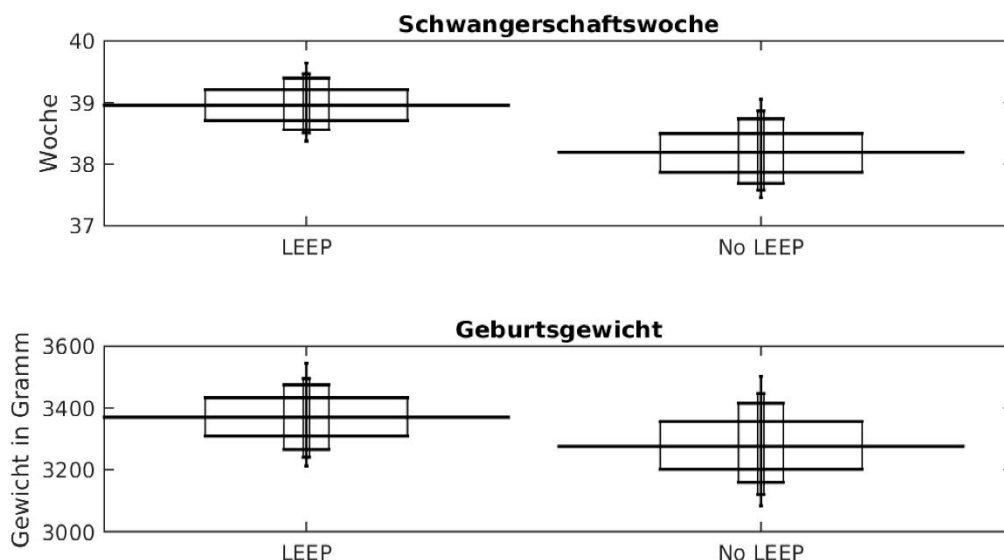


Abb. 28: Konfidenzintervalle der geschätzten Mittelwerte. Nach absteigender Breite rahmen die Rechtecke das 68%-, das 90%-, das 95%- und das 99%-Konfidenzintervall ein.

c) Exakter Fisher-Test

Des Weiteren wendeten wir einen Fisher-Test an, um zu untersuchen, ob die Wahrscheinlichkeit (u.a.) für eine Frühgeburt (< 37 SSW, < 34 SSW, < 32 SSW), für die Geburt eines Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht (< 2500g, < 2000g), für einen (frühen) vorzeitigen Blasensprung etc. in der Studiengruppe und der Kontrollgruppe gleich ist. Ein hoher p-Wert spricht dafür, dass sich die Gruppen nicht statistisch unterscheiden im Hinblick auf die untersuchte Ausprägung. Ein niedriger p-Wert hingegen spricht dafür, dass es Unterschiede bezüglich der untersuchten Variablen in der Studien- und Kontrollgruppe gibt; das heißt, wir würden dazu neigen, die Nullhypothese zu verwerfen. Die Nullhypothese ist die, dass sich hinsichtlich einer untersuchten Ausprägung die beiden Gruppen nicht unterscheiden. Die Tabellen zu den Berechnungen sind im Anhang zu finden (Seite 108 ff.).

- Frühgeburt

Es scheint statistisch nichts darauf hinzuweisen, dass die Ausprägung der Variable Frühgeburt bzw. Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche sich in den beiden Gruppen unterscheidet ($p = 0,27$) (siehe Anhang Tabelle 16, Seite 108). Auch im Hinblick auf die Beendigung der Schwangerschaft vor Vollendung der 34. ($p = 0,306$) oder der 32. Schwangerschaftswoche ($p = 0,163$) scheint es keine Unterschiede zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe zu geben (siehe Anhang Tabellen 17 und 18, Seite 109). Zu beachten ist hier die geringe Anzahl an Ausprägungen.

- Niedriges Geburtsgewicht

Es scheint ebenfalls nichts statistisch darauf hinzuweisen, dass sich die Ausprägung der Variable Geburtsgewicht $< 2500g$ in der Studiengruppe von der Ausprägung in der Kontrollgruppe unterscheidet ($p = 0,539$) (siehe Anhang Tabelle 19, Seite 109). Gleiches gilt für die Variable Geburtsgewicht $< 2000g$ ($p = 0,763$) (siehe Anhang Tabelle 20, Seite 109). Auch hier ist die geringe Anzahl an Ausprägungen zu beachten.

- Vorzeitiger Blasensprung

Anders verhielt es sich in der Betrachtung der Variable des vorzeitigen Blasensprungs. Hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Studien- und Kontrollgruppe (siehe Anhang Tabellen 21 und 21, Seite 109). **So haben Patientinnen, bei denen eine LEEP-Konisation durchgeführt worden ist (nach Analyse der Kontingenztafeln) eine 2,82-fach größere Chance für das Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs (Odds = 2,8272, $p = 0,008$).**

- Infektionen in der Schwangerschaft

In der Untersuchung der Ausprägung Infektionen in der Schwangerschaft ergibt sich eine erhöhte Evidenz für das Vorliegen einer **erhöhten Chance für das Auftreten einer vaginalen Infektion in der Schwangerschaft in der Studiengruppe, das heißt bei den Frauen, bei denen eine LEEP-Konisation durchgeführt worden ist ($p = 0,053$)** (siehe Anhang Tabelle 23, Seite 110).

- Geburtsmodus

Bezüglich der Ausprägung des Geburtsmodus zeigte sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen der Studien- und Kontrollgruppe in Betrachtung des Geburtsmodus Kaiserschnitt ($p = 0,265$) (siehe Anhang Tabellen 24 und 25, Seite 110). Hingegen zeigten sich Unterschiede in der Ausprägung der Variable Zangen-/Saugglockengeburt zwischen der Studien- und Kontrollgruppe (OR = 2,5805, $p = 0,007$) (siehe Anhang Tabelle 26, Seite 110). So haben Frauen nach Durchführung einer LEEP eine mehr als 2,5-fach höhere Chance ein Neugeborenes via Zangen- oder Saugglocken-assistierter Geburt zu gebären.

d) Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Wir benutzten den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test um folgende Nullhypothesen zu testen:

Ist der Median, der zu untersuchenden Variable der Studiengruppe identisch mit dem Median derselben Variable der Kontrollgruppe?

Via Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test untersuchten wir die Unterscheidung zentraler Tendenzen u.a. folgender Variablen: Schwangerschaftswoche und Geburtsgewicht. In der Zusammenschau ergab sich, dass das Gestationsalter der Neugeborenen der Patientinnen, bei denen eine LEEP durchgeführt worden ist, höher ist als in unserer Kontrollgruppe (ohne Zustand nach LEEP-Konisation). Die Variabilität bezüglich des Geburtsgewichts ist geringer. Aber auch hier zeigt sich (bei geringerer statistischer Signifikanz) ein tendenziell höheres Geburtsgewicht in der Studiengruppe. Weitere Details sind im Anhang (Seite 111) zu finden.

3.2 Zweiter Teil: Kausale Analyse - Logistische Regression

Die Ergebnisse des vorausgegangenen Kapitels können nur bedingt kausal interpretiert werden. Um ein besseres Verständnis für kausale Zusammenhänge zu erlangen, schätzten wir im Folgenden logistische Regressionsmodelle. Wir versuchten via logistischer Regression eine binäre abhängige Variable (Frühgeburt nach LEEP, Abort nach LEEP, u.a.) in Abhängigkeit von anderen unabhängigen Variablen zu erklären. Um eine Verzerrung der Schätzergebnisse durch ausgelassene Variablen zu vermeiden, bezogen wir wichtige Kontrollvariablen mit ein.

3.2.1 Hat die Durchführung einer LEEP Einfluss auf Frühgeburtlichkeit, ein niedriges Geburtsgewicht oder das Auftreten eines (frühen) vorzeitigen Blasensprungs?

Wir untersuchten zunächst, ob die Durchführung einer LEEP einen Einfluss auf das Auftreten von Frühgeburtlichkeit, eines niedrigen Geburtsgewichts und das Auftreten eines (frühen) vorzeitigen Blasensprungs hat. Wir kontrollierten für alle Variablen die wir sowohl für die Studien- als auch für die Kontrollgruppe vorliegen hatten. Hierzu zählten: vorzeitiger Blasensprung, vaginale Infektionen in der Schwangerschaft, Geburtsgewicht, Alter der Mutter bei Geburt, gynäkologische Vorerkrankungen, Diabetes mellitus, andere chronische Erkrankungen (inkl. Hypo-/Hyperthyreose).

- LEEP und Frühgeburt

Frauen haben nach LEEP nach unseren statistischen Analysen mit hoher statistischer Signifikanz eine geringere Chance für die Beendigung einer Schwangerschaft vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (OR = 0,3833, 95%-KI [0,16-0,93], p = 0,0344).

- LEEP und niedriges Geburtsgewicht

LEEP scheint laut unserer kausalen statistischen Untersuchung keinen statistisch relevanten Einfluss auf die Geburt eines Neugeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht (< 2500g) zu haben (OR = 0,662, 95%-KI [0,25-1,74], p = 0,4038). Ebenso gering erscheint der Einfluss auf die Geburt eines Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2000g (OR = 0,6082, 95%-KI [0,14-2,70], p = 0,5128). Zu beachten ist hier allerdings die geringe Anzahl an Observationen.

Wir konnten zeigen, dass die Chance für die Geburt eines Kindes < 2500g bei gleichzeitigem Vorliegen einer chronischen Erkrankung erhöht ist (OR = 2,4285, 95%-KI [1,02-5,77], p = 0,0444). Das Risiko für die Geburt eines Neugeborenen unter 2000g zeigt sich vor allem bei Vorliegen einer Infektion erhöht (OR = 4,3875, 95%-KI [0,93-20,74], p = 0,062).

- **LEEP und (früher) vorzeitiger Blasensprung**

Mit hoher statistischer Signifikanz zeigte sich nach Durchführung einer LEEP eine stark erhöhte Chance für das Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs (OR = 3,8904, 95%-KI [1,56-9,69], p = 0,0035). Auch umgekehrt konnten wir zeigen, dass bei Vorliegen eines Blasensprungs sich das Risiko für eine Frühgeburt stark erhöht zeigt (OR = 6,019, p = 0,0013).

Auch das Auftreten eines frühen vorzeitigen Blasensprungs zeigte sich nach LEEP in der kausalen Analyse stark erhöht (OR = 13,8427, 95%-KI [2,03-94,37], p = 0,0073).

3.2.2 Welche Charakteristika der LEEP haben einen Einfluss auf Frühgeburtlichkeit?

Auch hier basierten wir unsere Analyse auf eine logistische Regression. Wir beschränkten uns hier ausschließlich auf die erhobenen Daten der Studiengruppe. Ungemein schwieriger war hier die Auswahl der relevanten Cofaktoren um eine verzerrte Schätzung zu vermeiden. Wir haben eine große Anzahl an verschiedenen Charakteristika der operierten Frauen welche möglicherweise relevante Einflussfaktoren für einen Schwangerschaftsverlauf darstellen. Gleichzeitig haben wir eine (dazu relativ) geringe Anzahl an Observationen. Um dem „Fluch der Dimensionalität“ zu entgehen, verwendeten wir für die Modellwahl ein Verfahren an, welches in der statistischen Literatur als *Post-double-selection* bezeichnet wird (siehe Belloni et al. 2014) (136). Es ist wichtig anzumerken, dass die Auswahl der Kontrollvariablen durch das Verfahren selbst erfolgt und deshalb je nach Regression variieren kann. Im Folgenden geben wir stets die verwendeten Kontrollvariablen an.

- **Hat das Ausmaß der Tiefe/des Volumens des Exzidats einen Einfluss auf Frühgeburtlichkeit?**

Die abhängige Variable ist Frühgeburtlichkeit, welche wir als Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche definieren. Diese nimmt einen binären Charakter an. Die Variable Tiefe des Exzidats messen wir in Zentimetern (cm), wohingegen das Volumen in cm³ gemessen wird. Weitere Co-Faktoren, für die wir kontrollierten, waren ein vorzeitiger Blasensprung, das Alter bei Geburt und gynäkologische Vorerkrankungen.

In unserer Untersuchung ergab sich kein statistischer Hinweis darauf, dass das Ausmaß des entnommenen Gewebes bzw. des Exzidats Frühgeburtlichkeit beeinflusst. So scheinen weder eine Zunahme der Tiefe (OR = 1,1591, 95%-KI [0,06-22,72], p = 0,9226) noch des Volumens (OR = 0,6516, 95%-KI [0,29-1,44], p = 0,2901) Frühgeburtlichkeit zu begünstigen.

- **Begünstigt die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats Frühgeburtlichkeit?**

Hier ist erneut Frühgeburtlichkeit unsere abhängige Variable, welche wieder binär codiert ist. Die Variable endozervikales Nachresektat messen wir in Zentimetern (cm). Die hier berücksichtigten Kontrollvariablen waren das Volumen des Konus, der zeitliche Abstand LEEP-Geburt, der BMI der Mutter, das Alter bei Geburt, die Anzahl der Parae, das Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs, gynäkologische Vorerkrankungen und andere chronische Erkrankungen.

Auch in dieser Untersuchung scheint die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats keinen statistisch relevanten Einfluss auf das Auftreten von Frühgeburtlichkeit auszuüben (OR = 1,2606, 95%-KI [0,09-17,67], $p = 0,8636$).

- **Hat der zeitliche Abstand zwischen der Durchführung der LEEP und der Geburt einen Einfluss auf Frühgeburtlichkeit?**

Unsere unabhängige Variable ist erneut Frühgeburtlichkeit, welche wir binär kodiert haben. Die unabhängige Variable ist der zeitliche Abstand zwischen der Durchführung der LEEP-Konisation und der Geburt in Tagen. Unsere Kontrollvariablen sind das Volumen des Konus, die Durchführung eines endozervikalen Nachresektats, der BMI der Mutter, das Alter bei LEEP, das Alter der Mutter bei Geburt, die Anzahl der Parae, das Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs, gynäkologische Vorerkrankungen und andere chronische Erkrankungen.

Auch in dieser Untersuchung konnten wir keinen statistisch relevanten Einfluss des zeitlichen Abstands zwischen LEEP und Geburt auf Frühgeburtlichkeit nachweisen (OR = 1,0056, 95%-KI [0,997-1,01], $p = 0,1826$).

3.2.3 Welche Charakteristika der LEEP haben einen Einfluss auf das Auftreten eines Frühaborts?

Wir versuchten, erneut via logistischer Regression, den Einfluss verschiedener Charakteristika der LEEP (diesmal) auf das Auftreten eines Frühaborts zu untersuchen.

- **Hat das Ausmaß der Tiefe/des Volumens des Exzidats einen Einfluss auf das Auftreten eines Frühaborts nach LEEP?**

Das Auftreten eines Frühaborts definierten wir als abhängige Variable, welche wir binär codiert haben. Die unabhängigen Variablen waren die Tiefe des entnommenen Exzidats (in cm) bzw. das Volumen des entnommenen Exzidats (in cm^3). Einflussfaktoren, für die wir kontrollierten, waren jeweils entweder das Volumen des Exzidats oder die Tiefe des Exzidats, die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats, Fehlgeburten vor LEEP und das Vorliegen weiterer gynäkologischer Vorerkrankungen.

Weder die Tiefe des entnommenen Exzidats (OR = 2,4197, 95%-KI [0,15-38,80], $p = 0,5325$) noch die Größe des entnommenen Volumens (OR = 0,3797, 95%-KI [0,06-2,38], $p = 0,3007$) scheinen nach unseren Untersuchungen einen Einfluss auf das Auftreten eines Frühaborts zu haben.

- **Begünstigt die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats das Auftreten eines Frühaborts nach LEEP?**

Auch hier ist unsere abhängige Variable das Auftreten eines Frühaborts (binär). Die unabhängige Variable stellt hier zum einen die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats (binär) dar und zum anderen die Tiefe des endozervikalen Nachresektats (in cm). Wir kontrollierten hier für folgende Variablen: Volumen des Exzidats, Fehlgeburten vor LEEP, gynäkologische Vorerkrankungen, Vorliegen anderer chronischer Erkrankungen (inkl. Hypo-/Hyperthyreose), Alter bei LEEP, Zustand nach Sterilitätsbehandlungen, Zustand nach Interruptiones vor LEEP und BMI der Mutter.

Es zeigte sich kein statistisch relevanter Einfluss eines entnommenen endozervikalen Nachresektats auf das Auftreten eines Frühaborts nach LEEP (OR = 4,6615, 95%-KI [0,30-

71,47], $p = 0,2691$). Auch die Tiefe des endozervikalen Nachresektats hatte keinen statistisch relevanten Einfluss auf das Auftreten eines Frühaborts nach LEEP (OR = 1,3886, 95%-KI [0,06-34,81], $p = 0,8417$).

- **Zustand nach Frühabort und Frühabort nach LEEP**

In der folgenden Untersuchung stellt die unabhängige Variable ein Frühabort oder mehrere Frühaborte vor Durchführung der LEEP-Konisation dar. Für folgende Variablen habe wir kontrolliert: Tiefe des Exzidats, Volumen des Exzidats, Entnahme eines endozervikalen Nachresektats und Zustand nach Sterilitätsbehandlungen.

Hier erscheint ein statistisch relevantes Ergebnis. So zeigt sich ein stark erhöhtes Risiko (OR = 7,6067, 95%-KI [1,18-49,08], $p = 0,0329$) für das Auftreten eines Frühaborts, wenn bereits vor LEEP ein (oder mehrere) Frühabort(e) aufgetreten ist (sind).

3.2.4 Welche Charakteristika der LEEP haben einen Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs?

Im Folgenden untersuchten wir via logistischer Regression den Einfluss verschiedener Charakteristika der LEEP auf das Auftreten eines Rezidivs.

- **Hat das Ausmaß der Tiefe/des Volumens des Exzidats einen Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs?**

In dieser Untersuchung stellt das Auftreten eines Rezidivs die abhängige (binäre) Variable dar. Die unabhängigen Variablen sind die Tiefe (in cm) des entnommenen Exzidats und das Volumen des entnommenen Exzidats (in cm^3). Wir kontrollierten für folgende Einflussfaktoren: Tiefe des Exzidats, Volumen des Exzidats, Schweregrad der Dysplasie im entnommenen Exzidat, Status der endozervikalen und ektozervikalen Schnittränder, präoperativer Nachweis von *Minor* und *Major Change* Läsionen, Entnahme eines endozervikalen Nachresektats und BMI der Patientinnen.

Es zeigte sich kein statistisch relevanter Einfluss der Tiefe (OR = 0,3467, 95%-KI [0,008-15,78], $p = 0,5863$) oder des Volumens des entnommenen Gewebes (OR = 0,5037, 95%-KI [0,096-2,66], $p = 0,4188$) auf das Auftreten eines Rezidivs.

- **Hat der Schweregrad der Dysplasie einen Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs?**

In der folgenden Untersuchung ist erneut das Auftreten eines Rezidivs die abhängige (binäre) Variable. Die unabhängige Variable ist der Schweregrad der Dysplasie, der in dem intraoperativ entnommenen Exzidat nachgewiesen werden konnte. Wir kontrollierten für die Tiefe des Exzidats, das Volumen des Exzidats, den Status der endozervikalen und ektozervikalen Schnittränder, den kolposkopischen Nachweis von *Minor* und *Major Change* Läsionen, die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats und den BMI der Patientinnen.

Auch in Betrachtung des Grades der zervikalen intraepithelialen Dysplasie, die im intraoperativ exzidierten Gewebe histopathologisch nachgewiesen werden konnte, ergab sich kein statistischer Hinweis dafür, dass eine fortgeschrittenere Dysplasie die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs erhöht (OR = 1,808, 95%-KI [0,43-3,26], $p = 0,7482$).

- **Hat der Status (in sano/non in sano) der endozervikalen/ektozervikalen Schnittländer einen Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs?**

Wir untersuchten zudem den Einfluss einer endozervikalen bzw. ektozervikalen in sano oder non sano Resektion der Dysplasie auf das Auftreten eines Rezidivs. Erneut stellt das Auftreten eines Rezidivs die abhängige Variable dar, welche wir binär kodierten. Die unabhängige Variable stellte der Nachweis dysplasiefreier endozervikaler bzw. ektozervikaler Schnittländer des intraoperativ entnommenen Exzidats dar (binär). Wir kontrollierten für folgende Einflussfaktoren: jeweils die endozervikalen/ektozervikalen Schnittländer, das Volumen des Exzidats, kolposkopischer Nachweis von *Major Change* Läsionen, die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats.

Wir sahen keinen statistisch relevanten Einfluss einer ektozervikalen in sano/non in sano Resektion auf das Wiederauftreten einer höhergradigen CIN (OR = 1,1659, 95%-KI [0,21-6,459], $p = 0,8604$).

Betrachtet man die endozervikalen Schnittländer. So ergibt sich in unserer Untersuchung ebenfalls kein statistischer Hinweis dafür, dass eine endozervikale non in sano Resektion das Auftreten eines Rezidivs begünstigt ($p = 0,9933$).

- **Hat die Entnahme eines endozervikalen Exzidats einen Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs?**

In unserer Untersuchung erwies sich allerdings die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats als protektiver Faktor gegenüber dem Auftreten eines Rezidivs. **So zeigte sich mit statistischer Signifikanz ein viel geringeres Risiko für das Auftreten eines Rezidivs, wenn die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats erfolgt ist (OR = 0,0811, 95%-KI [0,016-0,41], $p = 0,0024$).**

4. Diskussion

4.1 Altersverteilung bei LEEP

Bei insgesamt 1177 Frauen wurde im Zeitraum von 2009 bis 2014 an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) eine LEEP durchgeführt. Das durchschnittliche Alter aller Frauen, bei denen in diesem Zeitraum am UKD eine LEEP durchgeführt wurde, betrug 35,52 Jahre. Dies macht deutlich, dass eine Vielzahl von Frauen im gebärfähigen Alter betroffen ist.

Die Konisation der *Cervix uteri* zählt zu den häufigsten operativen Eingriffen junger Frauen im Alter von 25-45 Jahren (52, 139). Eine Konisation kann durch die operative Gewebeentnahme den Muttermund schwächen und nachfolgende Schwangerschaften gefährden. Daher gerät der operierende Gynäkologe/die operierende Gynäkologin in einen Konflikt. Zum einen muss die CIN-Läsion exzidiert werden, um den Progress der dysplastischen Veränderungen zu einem Karzinom zu unterbinden, zum anderen sollte so wenig Gewebe wie möglich entfernt werden, um den Muttermund so wenig wie möglich zu verändern. Dies erscheint wichtig für nachfolgende Schwangerschaften.

4.2 Besteht eine Übertherapie?

Laut Soergel und Hillemanns werden jährlich ca. 90.000 Konisationen bundesweit durchgeführt (52,139). Angesichts der hohen Anzahl an durchgeführten Konisationen stellt sich die Frage nach einer Übertherapie. Leitliniengerecht ist die Durchführung einer Konisation bei bioptischem Nachweis einer CIN3 indiziert.

Am UKD sind im Zeitraum von Anfang 2009 bis Ende 2014 fast 200 LEEP-Konisationen jährlich erfolgt. Insgesamt 856 der insgesamt 1177 LEEP-Konisationen wurden bei Frauen im Alter von 18 bis 40 Jahren durchgeführt. Das heißt, 72,73% der LEEP-Konisationen betrafen Frauen im gebärfähigen Alter.

In unserer Studiengruppe ergab sich in den intraoperativ entnommenen Exzidaten in 20 Fällen (8,33%) kein Nachweis einer CIN, in neun weiteren konnte nur eine CIN1 (3,75%) nachgewiesen werden. In wiederum 17 Fällen (7,08%) zeigte sich eine CIN2. Dies obwohl in den meisten Fällen eine mittel- bis hochgradige Dysplasie präoperativ bioptisch nachgewiesen werden konnte oder, wenn nicht bioptisch gesichert, klinisch der Verdacht auf eine schwerwiegende Läsion gestellt werden konnte.

Auch in einer Untersuchung von Nam et al. (2015) zeigten sich 18,2% der LEEP-Exzidate negativ für eine höhergradige Dysplasie, obwohl bioptisch präoperativ eine CIN2-3 nachgewiesen worden ist (140). Bei Witt et al. (2012) zeigten sich gar 24% der Exzidate lediglich mit Nachweis einer CIN1 oder gar keiner Dysplasie trotz präoperativ bioptischen Nachweises einer CIN2-3 (141). In einer Untersuchung von Noothong et al. (2017) ergab sich ein Anteil von 16,3%, bei dem in dem exzidierten Gewebe lediglich eine leichtgradige CIN oder keine CIN nachgewiesen werden konnte, obwohl präoperativ in einer Biopsie eine CIN2 oder CIN3 nachgewiesen werden konnte (142).

Livasy et al. (2004) untersuchten das Wiedererkrankungsrisiko der Frauen, bei denen keine CIN im exzidierten Präparat nachgewiesen werden konnte. Das Wiedererkrankungsrisiko

erwies sich nicht als geringer im Vergleich zu den Frauen mit positivem Dysplasienachweis im Exzidat (143).

Unser Anteil an solchen Fällen (12,08%) ist geringer als in der genannten Literatur, was auf eine gute präoperative Selektion der Frauen hinweist. Der fehlende Nachweis einer Dysplasie (und dies in nicht unerheblichen Anteilen, wie die oben genannten Studien beweisen), scheint nicht den Anteil an Fehldiagnosen zu reflektieren. Es zeigt sich vielmehr, dass in vielen Fällen bereits durch die Biopsieentnahme die Dysplasie entfernt werden konnte oder nach der Biopsieentnahme die verbliebenen Dysplasien spontan abheilten.

4.3 Frühgeburtlichkeit nach LEEP

Das Grundanliegen dieser Arbeit lag in der Beantwortung der Frage, ob Patientinnen, bei denen in dem Zeitraum von 2009 bis 2014 an der Frauenklinik des UKD eine LEEP aufgrund einer Zervixdysplasie durchgeführt worden ist, mit erhöhter Frühgeburtlichkeit in nachfolgenden Schwangerschaften konfrontiert worden sind. Frühgeburtlichkeit stellt nach wie vor einen der größten Risikofaktoren für perinatale Morbidität und Mortalität dar und ist immer noch eines der elementarsten Probleme der Geburtsmedizin und Neonatologie. Mortalität und Morbidität steigen mit sinkendem Gestationsalter und abnehmendem Geburtsgewicht (80,81).

Der Anteil von „zu früh geboren“ stagniert seit Jahren und liegt seit geraumer Zeit bundesweit bei um die 9%. Die Bemühungen, Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit und ein zu niedriges Geburtsgewicht zu detektieren und somit auch zu reduzieren oder einzudämmen, sind zahlreich und vielfältig. Frühgeburtlichkeit wird allerdings multifaktoriell bedingt und es scheint, als seien noch nicht alle Mechanismen, die zu Frühgeburtlichkeit führen, bekannt.

Operative Interventionen an der *Cervix uteri* können das Auftreten von Frühgeburtlichkeit begünstigen. Es ist wichtig Patientinnen diesbezüglich angemessen zu beraten und aufzuklären.

An der Frauenklinik des UKD wird bei Frauen im gebärfähigen Alter besonders gewebeschonend operiert, um nachfolgende Schwangerschaften so wenig wie möglich zu gefährden.

4.3.1 Ergebnisse der vorliegenden Literatur

Betrachtet man die aktuelle Literatur zeigt sich ein uneinheitliches Bild bezüglich des Risikos für Frühgeburtlichkeit nach LEEP.

Der Großteil der Studien untersucht das Risiko für Frühgeburtlichkeit nach Konisation unabhängig von der angewandten operativen Methode. Nur wenige aktuelle Studien untersuchen das Schwangerschaftsoutcome gezielt nach Durchführung einer *Loop Electrosurgical Excision Procedure* (LEEP). Die Gegebenheit, dass die Patientinnen aus unserer Studiengruppe einheitlich via LEEP bei Zervixdysplasie therapiert worden sind, kennzeichnet eine vergleichsweise große Stärke dieser Arbeit.

Aber auch in Studien, die gezielt das Schwangerschaftsoutcome nach LEEP untersuchen, variiert der Anteil an Frühgeburten stark und erreicht in einer Studie gar einen Anteil von fast 34% (144). In anderen Studien konnte nach LEEP wiederum kein erhöhter Anteil an

Frühgeburtlichkeit im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die aktuell vorliegende Literatur gegeben werden:

- **Literatur mit Nachweis erhöhter Frühgeburtlichkeit nach LEEP**

Eine große aktuelle retrospektive Studie von Maina et al. (2019) untersuchte den Schwangerschaftsverlauf und die Komplikationen bei 320 Geburten von Frauen nach LLETZ oder LEEP. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe konnte hier eine Frühgeburtlichkeit von 33,13% versus 6,6% dargelegt werden. Auch bezüglich des Auftretens eines vorzeitigen Blasensprungs (40% versus 23,22%) und im Hinblick auf einen frühen vorzeitigen Blasensprung (13,13% versus 2,7%) zeigte sich ein deutlich höheres Risiko in der Gruppe der Frauen, die eine LEEP-Konisation in der Vorgeschichte hatten (144).

Heinonen et al. (2013) wiesen in einer großen Studie ebenfalls eine erhöhte Frühgeburtlichkeit nach LEEP-Konisation nach (OR = 1,61). Wurden mehrere LEEP-Konisationen durchgeführt, war die Chance für das Auftreten einer Frühgeburt fast 3-fach erhöht (OR = 2,8) im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne Voroperationen an der *Cervix uteri* (145).

In den Metaanalysen von Kyrgiou et al. (2006), Bruinsma et al. (2011), Jin et al. (2014), Connor et al. (2014), Zhuang et al. (2018) und Crane (2003) konnte ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit nach LEEP-Konisation nachgewiesen werden (3,5,146,147,148). Bruinsma et al. und Crane beschreiben eine fast doppelt so hohe Chance (OR = 1,85 laut Bruinsma et al.; OR = 1,81, 95%CI 1,18, 2,76; p = 0,006 nach Crane) für Frühgeburtlichkeit im Vergleich zu Frauen ohne Intervention (146,148).

Auch nach den Ergebnissen der großen Metanalyse von Kyrgiou et al. (2016) zeigt sich nach Durchführung einer LLETZ das Risiko für das Auftreten einer Frühgeburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche in nachfolgenden Schwangerschaften 1,56-fach erhöht (RR = 1,56, p < 0,001). Das Risiko für eine Frühgeburt vor Vollendung der 32. Schwangerschaftswoche erwies sich sogar als 2,13-fach erhöht (RR = 2,13, p = 0,08) (149).

Bei Simoens et al. (2012) lag der Anteil an spontaner Frühgeburtlichkeit bei Zustand nach LLETZ im Vergleich zur Kontrollgruppe gar bei 23,1% (versus 5,8%) (150).

In einer norwegischen Studie von Sjøborg et al. (2007) zeigte sich eine Frühgeburtlichkeit von 15,8% bei Zustand nach Laser-Konisation oder LEEP versus 4,6% in der Kontrollgruppe (OR = 3,4, p = 0,001) ohne Intervention. Auch das Risiko für einen frühen vorzeitigen Blasensprung erwies sich stark erhöht in der Gruppe mit Zustand nach Konisation (6,3% versus 0,7%, OR = 10,5, p = 0,001) (151).

Eine retrospektive Studie von van Hentenryck et al. (2012), konnte ein niedrigeres Geburtsgewicht sowie geringeres Gestationsalter in der Gruppe mit Zustand nach LEEP nachweisen mit einem ebenfalls erhöhten Auftreten von Frühgeburtlichkeit (17% versus 3,8%) und vorzeitigen Blasensprünge (9,4% versus 1,9%) (152).

In einer großen dänischen Studie von Ørtoft et al. (2009), in der 721 Schwangerschaften nach Konisation (hierunter wurden 80% via LEEP therapiert) untersucht worden sind, konnte eine fast dreifach erhöhte Chance (OR 2,8) für eine Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (11,1%) nachgewiesen werden im Vergleich zur Kontrollgruppe (4,1%). Ein interessanter Aspekt dieser Studie ist die zusätzliche Untersuchung einer weiteren Kontrollgruppe. So konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer Dysplasie

sich nicht negativ auf die Häufigkeit einer Frühgeburt auswirkte (3,9%). Auch hier zeigte sich in der Untersuchung der Frühgeborenen, dass in 72% der Frühgeburten bei Zustand nach Konisation ein früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM) aufgetreten ist im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne vorausgegangene Konisation (56% PPROM, $p < 0,01$). Die Untersuchung von Ørtoft et al. ist zudem eine der wenigen, die die Frühgeburtlichkeit nach mehreren Konisationen untersuchte. Bei Zustand nach mehr als einer Konisation zeigte sich das Frühgeburtlichkeitsrisiko 10-fach erhöht mit einem 92%igen Risiko für das Auftreten eines frühen vorzeitigen Blasensprungs (PPROM) (92% der Frühgeburten durch PPROM) (153).

- **Literatur ohne Nachweis erhöhter Frühgeburtlichkeit nach LEEP**

Den Daten der oben zitierten Studien stehen Ergebnisse anderer Untersuchungen gegenüber. So trat zum Beispiel in einer Untersuchung von Werner et al. (2010) nach LEEP keine erhöhte Frühgeburtlichkeit auf. Werner et al. untersuchten 511 Geburten nach LEEP und 842 Geburten vor LEEP. Diese wurden mit Geburten der Gesamtbevölkerung verglichen. Das Risiko für Frühgeburtlichkeit zeigte sich in den drei Gruppen sehr einheitlich (7% vs. 9% vs. 7%), dies allerdings nur mit eingeschränkter statistischer Signifikanz (154). In einer kleineren Untersuchung von Acharya et al. (2005), wurde gleichfalls keine erhöhte Frühgeburtlichkeit nach LEEP-Konisation nachgewiesen (11,4% versus 10,8%). Das Risiko für das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen erwies sich aber nach Durchführung einer LEEP-Konisation stark erhöht (20% vs. 7%; $p = 0,006$) (155).

In einer Metaanalyse von Zhuang et al. (2018) zeigte sich zwar ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit ($RR = 1,643$, $p = 0,01$), für einen vorzeitigen Blasensprung ($RR = 2,046$, $p = 0,008$) und für ein niedriges Geburtsgewicht ($RR = 2,106$, $p < 0,001$). In der gezielten Betrachtung der einzelnen operativen Methoden ergab sich, dass die Durchführung einer LLETZ ebenfalls mit Frühgeburtlichkeit ($p = 0,004$) und einem niedrigen Geburtsgewicht ($p = 0,02$) assoziiert ist. Die Durchführung einer LEEP-Konisation hingegen schien keinen Effekt auf Frühgeburtlichkeit, das Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs oder ein niedriges Geburtsgewicht zu haben (147).

- **Tabellarische Kurzübersicht:**

In der folgenden tabellarischen Übersicht erfolgt eine Kurzübersicht über die aktuell vorliegende Literatur (Tabelle 5).

Verfasser	Jahr	Behandlung	Frühgeburtlichkeit Studiengruppe Anteil (%)	Frühgeburtlichkeit Kontrollgruppe Anteil (%)	Erhöhte Frühgeburtlichkeit nach Intervention?	PPROM/ PROM Studiengruppe Anteil (%)	PPROM/ PROM Kontrollgruppe Anteil (%)	Studiengröße Studiengruppe (SG)/ Kontrollgruppe (KG)	Statistische Werte	Besonderheiten
Miyakoshi et al. (120)	2019	Messerkonisation: 1118 (80,49%); LEEP: 271 (19,51%)	25,3%	10,6%	ja	PPROM: 14,0%; PROM: 21,0%	PPROM: 3,5%; PROM: 12,0%	n (SG) = 1389 n (KG) = 1389	PTD: p < 0,0001; PPROM: p < 0,0001	Cerclage hatte keinen protektiven Effekt
Wittmaack et al. (156)	2019	LEEP, Laserkonisation und Messerkonisation	31,3%	22,8%	ja	PPROM: OR = 276,02, 95%-KI 101,47–750,83, p < 0,001		n (SG) = 505 n (KG) = 4800	OR = 1,75, 95%-KI 1,31–2,33, p < 0,001	Assoziation zwischen HPV-Infektion und PTD (p = 0,04)
Maina et al. (144)	2019	Laserkonisation, LEEP (keine genaue Angabe zu den Anteilen)	33,13%	6,6%	ja	PPROM: 13,13%; PROM: 40,0%	PPROM: 2,7%; PROM: 23,22%	n (SG) = 320 n (KG) = 57937	PTD: p < 0,0001; PPROM und PROM: p < 0,0001	Weniger Sectiones caesareae in therapierter Gruppe; erhöhtes Risiko bei Nikotinabusus
Jancar et al. (157)	2017	LLETZ: 54,5%; Messerkonisation: 45,5%	Messerkonisation 12,8%; LLETZ 8,2%	4,1%	ja	Nicht untersucht	Nicht untersucht	n (SG) = 4581 n (KG) = 188149	p = 0,001	
Van Velthoven et al. (158)	2017	LLETZ (98%) und Messerkonisation (2%)	< 34. SSW: 5%	< 34. SSW: 3,3%	nein	Nicht untersucht	Nicht untersucht	n (SG) = 97 n (KG) = 120	Keine statistische Signifikanz	Niedrigeres Geburtsgewicht in behandelter Gruppe (p = 0,023)
Brie et al. (159)	2016	Konisation (nicht weiter differenziert)	25,6%	7,7%	ja	PPROM: 20,5%	PPROM: 1,3%	n (SG) = 78 n (KG) = 39	PTD: p = 0,01; PPROM: p < 0,001	< 32. SSW: 15,4% versus 1,3% (p = 0,005); < 28. SSW: 10,2% versus 0% (p = 0,01)
Björge et al. (160)	2016	Messerkonisation, Laserkonisation, LEEP, Nadeldiathermyexcision	9,6%	5,2%	ja	Nicht untersucht	Nicht untersucht	n (SG) = 9554 n (KG) = 933767	p = 0,001	Erhöhtes Abortrisiko; kein erhöhter Anteil an Sectiones caesareae
Kyrgiou et al. (149)	2016	LLETZ			ja	Nicht untersucht	Nicht untersucht	Metaanalyse	RR = 1,56, p < 0,001	RR = 2,13 (p = 0,08) für < 32. SSW
Kirn et al. (161)	2014	Konisation (nicht weiter differenziert)	11,8%	8,1%	nein	Nicht untersucht	Nicht untersucht	n (SG) = 135 n (KG) = 135	p = 0,42	Kein erhöhter Anteil an Sectiones caesareae
Jin et al. (5)	2014	LEEP (u.a., keine genauen Angaben)			ja	RR = 2,91 (p < 0,0001)		Metaanalyse	RR = 1,84; p = 0,031	RR = 1,98 für Geburt < 32./34. SSW
Conner et al. (162)	2014	LEEP			ja	Nicht untersucht	Nicht untersucht	Metaanalyse	RR = 1,61	Kontrollgruppe: Frauen mit Dysplasie; hier gleiches Risiko für PTD
Guo et al. (163)	2013	LEEP vs. Messerkonisation vs. Biopsie	20,83% LEEP; 38,8% Messerkonisation; 20,5% Biopsie	20,5%	nein (nicht nach LEEP)	Nicht untersucht	Nicht untersucht	n (SG-LEEP) = 48 n (SG-Messerkonisation) = 36 n (KG) = 68		Frühgeburtlichkeit steigt mit Zunahme der Konushöhe
Frega et al. (164)	2013	LEEP	6,4%	5,0%	nein	Nicht untersucht	Nicht untersucht	n (SG) = 475 n (KG) = 441		Abort 14,5% nach LEEP versus 14,1% in Kontrollgruppe; Assoziation mit Konusgröße
Heinonen et al. (145)	2013	LEEP	7,2%	4,6%	ja	Nicht untersucht	Nicht untersucht	n (SG) = 5114 n (KG) = 430975	OR = 1,61, CI 1,47-1,75	PTD bei Zustand nach 2x LEEP: OR = 2,8; keine Assoziation zum Schweregrad der CIN

Verfasser	Jahr	Behandlung	Frühgeburtlichkeit Studiengruppe Anteil (%)	Frühgeburtlichkeit Kontrollgruppe Anteil (%)	Erhöhte Frühgeburtlichkeit nach Intervention?	PPROM/ PROM Studiengruppe Anteil (%)	PPROM/ PROM Kontrollgruppe Anteil (%)	Studiengröße Studiengruppe (SG)/ Kontrollgruppe (KG)	Statistische Werte	Besonderheiten
Simoens et al. (150)	2012	LLETZ (59,5%); Laser (27,0%); Messerkonisation (9,0%); andere (4,5%)	23,8% LLETZ	5,8%	ja	Nicht untersucht	Nicht untersucht	n (SG) = 52 n (KG) = 104	OR = 5,63	Niedriges Geburtsgewicht: 19,2% vs. 3,8% (OR = 6,99); Assoziation zu großem Konus > 10mm
Van Hentenryck et al. (152)	2012	Messerkonisation (16,1%) LEEP (46%) Laser (37,9%)	17,9%	6,1%	ja	PROM: 9,4%	PROM: 1,9%	n (SG) = 106 n (KG) = 212	p = 0,001	Geburtsgewicht: 3146,9 ± 611g versus 3347,3 ± 502g; keine Assoziation zur Konusgröße, Zeitintervall, Histologie
Macones et al. (165)	2012	LEEP	19%	Keine Kontrollgruppe	Keine Kontrollgruppe	Nicht untersucht	Nicht untersucht	n (SG) = 625 Keine Kontrollgruppe		Keine Assoziation zu Volumen oder Tiefe
Armarnik et al. (166)	2011	LEEP (43,1%) Messerkonisation (17,1%) Laser (4,9%) Andere (34,1%)	< 34. SSW: 17%	< 34. SSW: 2,6%	ja	PROM: 15,1%	PROM: 7,7%	n (SG) = 57 n (KG) = 104617	PTD: OR = 2,82; p = 0,008; < 34. SSW: OR = 7,73, p < 0,001	27,5% mit Spontanabort nach LEEP; geringeres Gestationsalter: 37.31±4,09SSW vs. 39,07±2,32g, p<0.001; geringeres Geburtsgewicht: 2.983,29±798,0 vs. 3.179,48 ± 580,3
Lima et al. (167)	2011	LLETZ (62%) und Laser (38%)	20,7%	5,2%	ja	Nicht untersucht	Nicht untersucht	n (SG) = 29 n (KG) = 58	p = 0,025	
Bruinsma et al. (146)	2011	LEEP (u.a.)			ja			Metanalyse	RR = 1,85	
Van de Vijver et al. (168)	2010	Konisation (nicht weiter bezeichnet)	25%	4%	ja	Nicht untersucht	Nicht untersucht	n (SG) = 55 n (KG) = 55	p = 0,002	Kleineres Geburtsgewicht nach Konisation: 3088±754g vs. 3381±430g
Ørtoft et al. (153)	2010	LEEP (572, ca. 80%) und Electroknife (71, 10%), Messerkonisation (67, ca. 10%)	11,1%	4,1% 3,9% Frauen mit Dysplasie	ja	PPROM: 72%	PPROM: 56%	n (SG) = 710 nach 1 Konisation, n = 37 nach 2 Konisationen n (KG) = 74552 n (KG) = 833 mit Dysplasie ohne Intervention	PPROM: OR = 8,0, p < 0,01	Kontrollgruppe mit Geburt bei Dysplasie (n = 390) mit Frühgeburtlichkeit von 3,9%; Untersuchung > 1 Konisation
Shin et al. (121)	2010	LEEP	32,1%	15,2%	ja	Nicht untersucht	Nicht untersucht	n (SG) = 56 n (KG) = 22070	p < 0,001	Kein protektiver Effekt durch Cerclage
Werner et al. (154)	2010	LEEP (100%)	7%	7% ohne Intervention 9% LEEP nach Geburt	nein	Kein Unterschied	Kein Unterschied	n (Geburt vor LEEP) = 511 n (Geburt nach LEEP) = 842 n (keine LEEP) = 240348		Untersuchung Geburtsverlauf bei Zustand nach LEEP und vor LEEP
Nam et al. (59)	2010	Messerkonisation (22%) und LEEP (78%)	27,7% insgesamt, nach LEEP 17,6%, nach Messerkonisation 64,3%	Keine Kontrollgruppe	Keine Kontrollgruppe	Nicht untersucht	Keine Kontrollgruppe	n (SG) = 65 keine Kontrollgruppe	p = 0,001	Risiko für PTD assoziiert mit Volumen; Cerclage scheint keinen protektiven Effekt zu haben
Jakobsson et al. (169)	2009	LEEP	12%	4,61% 6,5% wenn Geburt vor LEEP	ja	PPROM: 45,3%	Nicht untersucht	n (SG) = 624 n (KG) = 364 n (KG) = 258 Geburten vor LEEP	OR = 2,61	Kontrollgruppe mit Geburten vor LEEP; höheres Risiko (OR = 2,45) bei größerer Volumenentnahme
Noehr et al. (6)	2009	LEEP	6,9%	3,5%		Nicht untersucht	Nicht untersucht	n (SG) = 8180 n (KG) = 552.678	OR = 2,07	Assoziation mit Konus-Tiefe

Verfasser	Jahr	Behandlung	Frühgeburtlichkeit Studiengruppe Anteil (%)	Frühgeburtlichkeit Kontrollgruppe Anteil (%)	Erhöhte Frühgeburtlichkeit nach Intervention?	PPROM/ PROM Studiengruppe Anteil (%)	PPROM/ PROM Kontrollgruppe Anteil (%)	Studiengröße Studiengruppe (SG)/ Kontrollgruppe (KG)	Statistische Werte	Besonderheiten
Shanbhag et al. (170)	2009	LEEP (35,24%)	10,0%	7,0%		PROM: 8%	PROM: 6%	n (SG) = 3113, hierunter n=87 ohne Behandlung n (KG) = 119216		CIN3 ohne Behandlung: PTD: 11% vs. 6%; PPROM 11%
Albrechtsen et al. (171)	2009	Konisation (nicht weiter spezifiziert)	17,2%	6,2% 6,7% bei Entbindung vor Konisation	ja	Nicht untersucht	Nicht untersucht	n (SG) = 15108 n (KG) = 2164006		Kontrollgruppe mit Geburt vor Konisation mit Frühgeburtlichkeit von 6,7%
Sjøborg et al. (151)	2007	Laser (82,0%) LEEP (18,0%)	15,8%	4,6%	ja	PPROM: 6,3%	PPROM: 0,7%	n (SG) = 742 n (KG) = 742	PTD: OR = 3,4, p = 0,001; PPROM: OR = 10,5, p = 0,001	
Bruinsma et al. (172)	2007	LEEP	15,9%	8,9%	ja	PROM: 3,4%	PROM: 3,0%	n (SG) = 1951 n (KG) = 2294		Kein erhöhtes Aufkommen von PPROM
Klaritsch et al. (58)	2006	Messer-konisation	22,4%	6,6%	ja	PPROM: 17,1%	PPROM: 2,6%	n (SG) = 76 n (KG) = 29711	PTD: p < 0,001; PPROM: p < 0,001	
Kyrgiou et al. (3)	2006	LLETZ	11%	7%	ja	PROM: 5%	PROM: 2%	Metaanalyse	PTD: OR = 1,7; PROM: OR = 2,69	Höheres Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht (8% vs. 4%, OR = 1,82); Erhöhtes Risiko, wenn Konus > 10mm
Samson et al. (173)	2005	LEEP	7,9%	2,5%	ja	PPROM 3,5% PROM 17,9%	PPROM 0,9% PROM 17,0%	n (SG) = 571 n (KG) = 571	p < 0,001, OR = 3,5	
Acharya et al. (155)	2005	LEEP	11,4%	10,8%	nein			n (SG) = 79 n (KG) = 158	Nicht signifikant	Schwangerschaftskomplikationen 20% vs. 7% (p = 0,006)
Sadler et al. (127)	2004	Laser und LEEP (46%)	14,9%	12,2%	nein	PPROM: 8,0%	PPROM: 3,5%	n (SG) = 426 n (KG) = 652	PTD: p = 0,21; PPROM: p = 0,004	
Crane (148)	2003	LEEP	12,6%	7,0%	ja	Nicht untersucht	Nicht untersucht	Metaanalyse	PTD: p = 0,006, OR = 1,81	Geburtsgewicht < 2500g: 10,9% vs. 6,2% (p = 0,04, OR = 1,6)
Raio et al. (174)	1997	Carbon Dioxide Laser Konisation	9,4%	4,7%	nein	PPROM: 25%	PPROM: 21,9%	n (SG) = 64 n (KG) = 64		Aber erhöhte Frühgeburtlichkeit, wenn Konus > 10mm (OR = 11,1; p < 0,05)
Kasum et al. (175)	1991	Konisation	14,7%	8,8%	ja	Nicht untersucht	Nicht untersucht	n (SG) = 68 n (KG) = 68	p < 0,05	Spontanabort 19,1% versus 14,7%

Tabelle 5: Kurzübersicht der Studien der vorliegenden Literatur. (SG = Studiengruppe, KG = Kontrollgruppe, PROM = Premature rupture of membrane, PPROM = Preterm premature rupture of membrane, PTD = Preterm delivery, SSW = Schwangerschaftswoche).

Betrachtet man die Ergebnisse der einzelnen Studien, fällt auf, dass der Anteil an Frühgeburtslichkeit stark variiert. Dies betrifft sowohl die Studiengruppen, bei denen eine Konisation erfolgte, als auch die Kontrollgruppen ohne Intervention an der *Cervix uteri*.

Ein erklärender Faktor ist möglicherweise die operative Variabilität. So ist davon auszugehen, dass in den verschiedenen operativen Zentren unterschiedlich invasiv operiert wird. Diese operative Variabilität ist in unserer Untersuchung zu vernachlässigen, da zum einen nur eine operative Methode (LEEP) angewandt worden ist. Zudem wurden die LEEP-Konisationen überwiegend von zwei Operateurinnen durchgeführt.

Des Weiteren erfolgten alle am UKD durchgeführten Operationen unter kolposkopischer Sicht und ganz gezielt mit Resektion nur der *Major Change* Läsion. Die Exzision des Zervikalkanals wurde mit einer 0,5 cm großen Schlinge durchgeführt und somit ein sehr kleines Volumen exzidiert. Zu betonen ist hier, dass wir dennoch kein erhöhtes Rezidivrisiko zu verzeichnen haben (siehe Seite 64 f.).

Wir untersuchten außerdem - anders als die meisten anderen Studien - unter den Patientinnen, die nach LEEP eine Frühgeburt hatten, potentielle Einflussfaktoren, die in Zusammenhang mit dem Auftreten einer Frühgeburt gebracht werden konnten. Wir kontrollierten für das Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs, vaginale Infektionen in der Schwangerschaft, das Geburtsgewicht, das Alter der Mutter bei Geburt, gynäkologische Vorerkrankungen, Diabetes mellitus, andere chronische Erkrankungen (inkl. Hypo-/Hyperthyreose).

4.3.2 Eigene Daten

In unserer Untersuchung zeigte sich bei den Patientinnen, die nach LEEP entbunden haben eine **Frühgeburtslichkeit von 9,89%**.

Im Vergleich zu unserer Kontrollgruppe zeigte sich in der von uns untersuchten Gruppe ein niedrigerer Prozentsatz an Frühgeborenen. So lag der Prozentsatz an Frühgeborenen unter den Neugeborenen, die im ersten Halbjahr des Jahres 2016 im UKD geboren wurden, bei **14,12%**. Auffallend zeigt sich hier der Vergleich zu bundesweiten Zahlen. So lag die Frühgeburtslichkeit **bundesweit im Jahr 2016 bei 8,64%** (78). Ein erklärender Faktor der höheren Frühgeburtslichkeit am UKD im bundesweiten Vergleich ist sicherlich ein größerer Anteil an Risikoschwangerschaften und -geburten, die in einem großen Geburtszentrum mit angeschlossener Neonatologie betreut werden.

Im bundesweiten Vergleich zeigt sich der Prozentsatz an Frühgeborenen in unserer Studiengruppe nur leicht höher (9,89% versus 8,64%).

In unserer statistischen Studie ergab sich in der Untersuchung der unbedingten Verteilung ein homogenes Bild bezüglich der Schwangerschaftswoche und des Geburtsgewichts (in der Studien- und Kontrollgruppe). Es zeigte sich sogar, dass das Gestationsalter und Geburtsgewicht in unserer Studiengruppe nach LEEP tendenziell höher war als in unserer Kontrollgruppe.

In der Fisher-Analyse schien statistisch nichts darauf hinzuweisen, dass sich die Ausprägung der Variable Frühgeburt bzw. Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche in der Studien- und der Kontrollgruppe unterscheidet ($p = 0,27$). Auch im Hinblick auf die Beendigung der Schwangerschaft vor Vollendung der 34. ($p =$

0,306) oder der 32. Schwangerschaftswoche ($p = 0,163$) schien es keine Unterschiede zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe zu geben.

In der logistischen Regression ist die LEEP ebenfalls nicht mit erhöhter Frühgeburtlichkeit assoziiert (OR = 0,3833, 95%-KI [0,16-0,93], $p = 0,0344$). So haben Frauen mit LEEP in der Vorgeschichte laut unserer statistischen Analyse eine geringere Chance für die Beendigung einer Schwangerschaft vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche. Ob ein erhöhtes Risiko für eine Beendigung der Schwangerschaft vor Vollendung der 34. oder gar 32. Schwangerschaftswoche nach Durchführung einer LEEP besteht, konnte aufgrund der Datenlage und zu wenigen Ausprägungen in der Studiengruppe nicht via logistischer Regression analysiert werden.

Zusammenfassend fanden wir mit unseren Daten kein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit nach Durchführung einer LEEP.

Auch im Vergleich zu bundesweiten Zahlen sahen wir zufriedenstellende Resultate, sodass unsere Patientinnen bezüglich eines erhöhten Risikos für Frühgeburtlichkeit nach LEEP-Konisation beruhigt werden können.

4.4 Niedriges Geburtsgewicht nach LEEP

Frühgeburtlichkeit ist definiert durch die Beendigung einer Schwangerschaft vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche. Die Definitionsgrenzen wirken manchmal recht starr, denn häufig ist das Gestationsalter nicht ganz exakt zu ermitteln. So ist ein Neugeborenes mit einem Gestationsalter von 36+6 Wochen per definitionem ein Frühgeborenes und ein Neugeborenes mit einem Gestationsalter von 37+0 Wochen wird nicht zu den Frühgeborenen gezählt. Aber nicht nur das Gestationsalter spielt eine zentrale Rolle an dem perinatalen und neonatalen Outcome. Auch das Geburtsgewicht ist entscheidend. Denn je nach Geburtsgewicht ergibt sich ein unterschiedliches perinatales und neonatales Mortalitätsrisiko.

Ein niedriges Geburtsgewicht liegt vor, wenn das Gewicht 2500 Gramm unterschreitet unabhängig vom Gestationsalter. Ein niedriges Geburtsgewicht ist häufig mit Frühgeburtlichkeit assoziiert. Aber auch Termingeborene können ein für das Schwangerschaftsalter zu geringes Geburtsgewicht aufweisen (small for gestational age, SGA).

Laut einer Untersuchung des Kinderhilfswerks der Vereinten Nationen (Unicef) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wies weltweit jedes siebte Kind im Jahr 2015 ein niedriges Geburtsgewicht auf. Die prozentuale Verteilung variiert stark zwischen den Entwicklungs- bzw. Schwellenländern und den Ländern der westlichen Welt. So liegt der Anteil an Neugeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht in Europa bei 7,2%, während er in den Entwicklungsländern bei bis zu 17,3% liegt (Asien 17,3%, Afrika 13,7%). Auch die Ursachen scheinen verschiedene zu sein. Ein niedriges Geburtsgewicht ist in den Industrienationen der westlichen Welt meist mit Frühgeburtlichkeit assoziiert. In den Entwicklungsländern ist eher ein reduziertes fetales Wachstum aufgrund unzureichender Ernährung während der Schwangerschaft ursächlich (176).

In Deutschland lag im Jahr 2015 der Anteil an Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500g bei 6,6% (mit steigender Tendenz seit 2000) (176).

Genau wie Frühgeborene haben Neugeborene mit einem geringen Geburtsgewicht ein erhöhtes Risiko für perinatale und neonatale Morbidität und Mortalität (177). Das Geburtsgewicht scheint auch (wie das Gestationsalter) Einfluss auf die spätere Kindheit und das Jugendalter zu haben (178).

In einer Metaanalyse von J. Crane (2003) zeigte sich nicht nur ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit nach LEEP-Konisation (OR = 1,81, 95%-KI [1,18-2,76], $p = 0,006$), sondern auch für die Geburt eines Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht (< 2500g) (OR = 1,6, 95%-KI [1,01-2,52], $p = 0,04$) (148). Auch in einer Untersuchung von Samson et al. (2005) war die Chance für die Geburt eines Neugeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht nach LEEP-Konisation dreimal so hoch im Vergleich zur Kontrollgruppe (5,4% versus 1,9%; OR = 3,00, 95%-KI [1,52-6,46], $p = 0,003$) (173). In einer Studie von Van Velthoven et al. (2017) zeigte sich der Anteil der Neugeborenen, die unter 2500 Gramm wog, ebenfalls erhöht (10,2% vs. 6,0% ohne statistische Signifikanz) (158).

Aufgrund dieser Datenlage haben wir neben der Frühgeburtlichkeit untersucht, ob eine LEEP-Konisation mit einem niedrigen Geburtsgewicht assoziiert ist. **Unter den Patientinnen, die in unserer Untersuchung nach Durchführung der LEEP einen Einling entbanden, lag der Anteil der Neugeborenen, die weniger als 2500g wogen, bei 5,48%. Unter 2000g wogen 2,20% der Neugeborenen. Im Vergleich zu unserer Kontrollgruppe zeigte sich ein geringerer Anteil an Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500g (5,48% versus 7,74%) und unter 2000g (2,20% versus 3,45%).**

In der Fisher-Analyse schien nichts statistisch darauf hinzuweisen, dass sich die Ausprägung der Variable Geburtsgewicht < 2500g in der Studiengruppe von der Ausprägung in der Kontrollgruppe unterscheidet ($p = 0,539$). Gleiches gilt für die Variable Geburtsgewicht < 2000g ($p = 0,763$). Auch in der Untersuchung mittels logistischer Regression zeigte sich, dass die Durchführung einer LEEP keinen statistisch relevanten Einfluss auf die Geburt eines Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500g (OR = 0,662, 95%-KI [0,25-1,74], $p = 0,4038$) oder unter 2000g (OR = 4,3875, 95%-KI [0,93-20,74], $p = 0,062$) hat. Zu beachten ist hier allerdings die geringe Anzahl an Beobachtungen an Neugeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht in der Studiengruppe.

Im bundesweiten Vergleich sind unsere Zahlen ebenfalls zufriedenstellend (Geburtsgewicht < 2500g: 5,48% nach LEEP versus 6,6% bundesweit im Jahr 2015).

So können wir die Patientinnen auch dahingehend beruhigen, dass sie nach Durchführung einer LEEP, gemäß unseren Untersuchungen, kein erhöhtes Risiko für die Entbindung eines Neugeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht zu haben scheinen.

In unserer Analyse zeigte sich in der LEEP-Gruppe ein leicht höheres Geburtsgewicht im Mittelwert (3370,2g versus 3275,6g) und Median (3350g versus 3330g) im Vergleich zu unserer Kontrollgruppe. So können wir sagen, dass die Durchführung einer LEEP keinen negativen Einfluss auf das Geburtsgewicht der Neugeborenen hat, die nach Intervention geboren wurden.

4.5 Genese der Frühgeburtlichkeit nach LEEP

Die Genese von Frühgeburtlichkeit ist häufig schwierig zu objektivieren, da es unüberschaubar viele Risikofaktoren für das Auftreten von Frühgeburtlichkeit gibt. Das Wechselspiel vieler einzelner Faktoren, die Frühgeburtlichkeit verursachen, ist noch nicht ausreichend bekannt. Daraus ergibt sich auch die Schwierigkeit die Durchführung einer LEEP als Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit zu untersuchen, denn es gibt viele weitere Risikofaktoren, die Frühgeburtlichkeit begünstigen können. Allerdings ist es möglich die Faktoren herauszufiltern, die direkt zu Frühgeburtlichkeit geführt haben, wie z.B. das Auftreten eines frühen vorzeitigen Blasensprungs etc.

Vergleicht man hier die Patientinnen mit einer LEEP in der Vorgeschichte mit den Patientinnen der Kontrollgruppe, zeigte sich, dass in einer Vielzahl der Fälle die direkte Genese der Frühgeburtlichkeit unbekannt verblieb (44,44% in der Gruppe Zustand nach LEEP vs. 36,30% in der Kontrollgruppe).

4.5.1 (Früher) vorzeitiger Blasensprung nach LEEP

Der vorzeitige Blasensprung ist definiert als Ruptur der Eihäute vor Einsetzen der Wehentätigkeit ganz unabhängig von der Schwangerschaftswoche. Ein früher vorzeitiger Blasensprung stellt eine Ruptur der Eihäute vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche dar. Ein vorzeitiger Blasensprung bzw. früher vorzeitiger Blasensprung erhöht das Risiko für die Entwicklung einer Chorioamnionitis, das heißt für die Infektion der Fruchthülle und Eihäute. Eine weitere schwerwiegende Komplikation ist die Neugeborenen-Sepsis, die mit einer Sterblichkeitsrate von bis zu 10% assoziiert ist. Bei Schwangeren, die nach Vollendung der 34. Schwangerschaftswoche einen (frühen) vorzeitigen Blasensprung erleiden, wird meist die Geburt eingeleitet. Bei einem jüngeren Gestationsalter müssen die Risiken eines abwartenden Vorgehens gegenüber den Risiken einer frühzeitigen Beendigung der Schwangerschaft gegeneinander abgewogen werden.

Betrachtet man das Auftreten eines frühen vorzeitigen Blasensprungs oder einer Zervixinsuffizienz, so erscheint in unseren Analysen der Unterschied zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe auffallend. So zeigte sich in der Gruppe mit Zustand nach LEEP, dass ein früher vorzeitiger Blasensprung oder eine Zervixinsuffizienz in 44,44% der Fälle im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Frühgeburt standen. In der Gruppe der Frauen, die im UKD entbanden und keine operative Intervention an der *Cervix uteri* hatten, lag der Anteil an frühen vorzeitigen Blasensprünge und Zervixinsuffizienzen als Ursache für Frühgeburtlichkeit lediglich bei 17,04%.

Auch wenn man die absoluten Zahlen der vorzeitigen Blasensprünge betrachtet, fällt auf, dass das Auftreten von vorzeitigen Blasensprünge oder Zervixinsuffizienzen in der Gruppe mit Zustand nach LEEP-Konisation deutlich häufiger auftritt (Studiengruppe 10,99% versus Kontrollgruppe 4,39%).

Zusammenfassend zeigt sich in der untersuchten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe kein erhöhtes Aufkommen von Frühgeburtlichkeit. Tritt Frühgeburtlichkeit jedoch auf, ist diese aber zu über 44% auf einen frühen vorzeitigen Blasensprung oder eine Zervixinsuffizienz zurückzuführen.

In der Fisher-Analyse zeigte sich ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs nach Durchführung einer LEEP-Konisation (Odds = 2,8272, p = 0,008).

Auch via logistischer Regression **zeigte sich mit hoher statistischer Signifikanz nach LEEP eine stark erhöhte Chance für das Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs (OR = 3,8904, 95%-KI [1,56-9,69], p = 0,0035)**. Umgekehrt konnten wir zeigen, dass sich bei Vorliegen eines Blasensprungs das Risiko für eine Frühgeburt stark erhöht zeigte (OR = 6,019, 95%-KI [2,01-18,03], p = 0,0013).

Auch das Auftreten eines frühen vorzeitigen Blasensprungs zeigte sich nach LEEP-Konisation in der Untersuchung via logistischer Regression stark erhöht (OR = 13,8427, 95%-KI [2,03-94,37], p = 0,0073).

Die Ergebnisse ähneln den Daten der vorliegenden Literatur (120,144,151,152,153,159). In einer aktuellen Studie von Wittmaack et al. (2019) wurde eine hohe Assoziation zwischen der Durchführung einer Konisation und dem Auftreten eines frühen vorzeitigen Blasensprungs auffällig (OR = 276,02, 95%-KI [101,47-750,83], p < 0,001) (156). L. Sadler konnte 2004 ein erhöhtes Auftreten eines frühen vorzeitigen Blasensprungs beim Vergleich zwischen behandelten mit nicht behandelten Frauen nachweisen (127). Auch Armarnik et al. (2011) wiesen ein mehr als doppelt so hohes Aufkommen eines frühen vorzeitigen Blasensprungs nach Konisation nach (15,1% versus 7,1%) (166).

In der Metaanalyse von Jin et al. (2014) lag das relative Risiko für einen frühen vorzeitigen Blasensprung bei 2,91 (RR = 2,91, p < 0,0001). Das bedeutet, dass Frauen, die nach LEEP ein Kind gebären ein fast 3-fach erhöhtes Risiko für einen frühen vorzeitigen Blasensprung aufweisen (5).

Eine der wenigen Untersuchungen, in der sich das Risiko nach LEEP-Konisation für einen frühen vorzeitigen Blasensprung nicht erhöht zeigte, ist die Untersuchung von Bruinsma et al. (2007). Die Studie konnte zwar einen erhöhten Anteil an Frühgeborenen nach LEEP nachweisen (15,9% versus 8,9%); ein erhöhtes Aufkommen von frühen vorzeitigen Blasensprünge ergab sich in der Gruppe der Behandelten aber nicht (3,4% versus 3,0%) (172).

4.5.2 Vorzeitige Wehentätigkeit nach LEEP

Eine weitere Komplikation, die in der Studiengruppe in 11,11% Frühgeburtslichkeit verursachte war das Auftreten vorzeitiger Wehen. In der Kontrollgruppe traten vorzeitige Wehen nur in 8,15% der Geburten vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche auf. Die Ursachen für das Auftreten einer vorzeitigen Wehentätigkeit sind vielfältig. Häufig ist eine vorzeitige Wehentätigkeit aber in einer Zervixinsuffizienz oder in einem (drohenden) Blasensprung begründet.

4.5.3 Weitere schwangerschaftsassoziierte Komplikationen nach LEEP

Andere Komplikationen, wie Blutungen etc. wurden von Seiten der Patientinnen, bei denen eine LEEP-Konisation durchgeführt worden ist, nicht dokumentiert. Hier gilt allerdings auch die kleine Untersuchungszahl zu bedenken. In einem Fall trat ein *HELLP*-Syndrom in der 38. Schwangerschaftswoche auf.

In unserer Kontrollgruppe zeigte sich ein höherer Anteil an indizierten Frühgeburten. Aufgrund des Auftretens von Komplikationen wie Blutungen, einer Präeklampsie, einer Eklampsie oder eines *HELLP*-Syndroms (u.a.) bestand die Indikation einer Beendigung der Schwangerschaft vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (siehe Anhang Tabelle 9, Seite 103).

4.6 Geburtsmodus nach LEEP

In der Gruppe der Patientinnen, bei denen eine LEEP durchgeführt worden ist, lag der Anteil an Schnittentbindungen der Einlingsschwangerschaften bei 35,16%. Somit lag der Anteil der Kaiserschnittentbindungen der befragten Patientinnen leicht über dem bundesweiten Anteil an Kaiserschnittentbindungen, die in Kliniken durchgeführt werden. 2017 wurden bundesweit laut des statistischen Bundesamtes insgesamt 232.505 Kaiserschnittentbindungen durchgeführt. Dies machte einen Anteil von insgesamt 30,5% aller Entbindungen aus (179).

In unserer Kontrollgruppe wurden insgesamt 41,63% der Neugeborenen via Kaiserschnitt entbunden. Der Anteil der Schnittentbindungen war in unserer Kontrollgruppe somit höher im bundesweiten Vergleich (41,63% versus 30,5%) und im Vergleich zu unserer Studiengruppe (41,63% versus 35,16%). Auch dies ist erklärlich durch eine hohe Anzahl an Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, die eine sofortige Beendigung der Schwangerschaft indizierten.

Bestandteil häufiger Diskussionen ist ein erhöhtes Risiko für Schnittentbindungen nach Durchführung einer LEEP. Dies wird damit begründet, dass nach einer Konisation die *Cervix uteri* im Rahmen des Heilungsprozesses vernarben könnte und die strukturellen Veränderungen Einbußen in der Dehnbarkeit der Zervix ergeben könnten, die wiederum eine natürliche Geburt nicht zuließen oder zumindest erschwerten.

Aleman et al. (2016) wiesen sogar ein dreifach höheres Aufkommen an *Sectiones caesareae* nach der Durchführung einer Konisation nach (180). Bei Armarnik et al. (2011) lag das Aufkommen einer Schnittentbindung bei 24,5% versus 15,9% im Vergleich zu unbehandelten Frauen (166).

Studien von Frey et al. (2013), Tan et al. (2004) sowie Cruickshank et al. (1995) kamen zu anderen Ergebnissen (181,182,183). Hier zeigte sich der Anteil an Kaiserschnittentbindungen in der Gruppe der Frauen mit LEEP in der Vorgeschichte nicht erhöht im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Auch Crane (2003) beschreibt in seinem Review kein erhöhtes Aufkommen von *Sectiones caesareae* nach Durchführung einer LEEP (148).

In unseren Untersuchungen zeigte sich bezüglich der Ausprägung des Geburtsmodus *Sectio caesarea* kein statistisch relevanter Unterschied zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe ($p = 0,265$). Hingegen zeigten sich Unterschiede in Betrachtung des Auftretens einer Zangen-/Saugglockengeburt ($OR = 2,5805$, $p = 0,007$). So haben Frauen nach Durchführung einer LEEP laut unseren Analysen eine mehr als 2,5-fach höhere Chance ein Kind via Zangen- oder Saugglocken-assistierten Geburt zu gebären.

Die Indikationen für die Zuhilfenahme einer Zange bzw. Saugglocke (auch Vakuumextraktion genannt) sind vielfältig. Meist wird diese Art der Entbindung bei fetaler Hypoxie, bei Vorliegen eines Geburtsstillstands oder anderen mütterlichen Indikationen angewandt. Eine Grundvoraussetzung der Durchführung ist die vollständige Eröffnung des Muttermundes (184). Dass die Durchführung einer LEEP hier einen direkten Einfluss hat, erscheint eher unwahrscheinlich.

4.7 Infektionen in der Schwangerschaft nach LEEP

Es wird befürchtet, dass sich die Mikroumgebung der *Cervix uteri* mit der Durchführung einer Konisation verändert. So bildet sich unter anderem Narbengewebe und es wird vermutet, dass sich die Schleimzusammensetzung und das vaginale Mikrobiom (Zytokine, etc.) nach Durchführung einer Konisation verändert zeigen, da ein Anteil der Drüsen operativ geschädigt bzw. entfernt wurde (185,186,187). Dies kann seinerseits das Auftreten vaginaler Infektionen begünstigen (188,189).

Stout et al. (2014) konnten in einer großen amerikanischen Studie kein erhöhtes Aufkommen von vaginalen Infektionen in der Schwangerschaft nach Durchführung einer LEEP-Konisation nachweisen (190).

Wir hingegen sahen in unserer (Fisher-) Analyse eine **erhöhte Evidenz für das Vorliegen einer erhöhten Chance für das Auftreten einer vaginalen Infektion in der Schwangerschaft bei den Frauen, bei denen eine LEEP-Konisation durchgeführt worden ist ($p = 0,053$).**

4.8 Zeitlicher Abstand LEEP/Geburt und Frühgeburtlichkeit

Ein zu enger Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Schwangerschaften und Geburten wird als Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit und für ein niedriges Geburtsgewicht sowie für ein reduzierteres perinatales Outcome aber auch für eine erhöhte maternale Mortalität und Morbidität angesehen (191,192). Ursächlich für die erhöhte Komplikationsrate bei zeitlich nah aufeinanderfolgenden Schwangerschaften wird unter anderem der noch andauernde Heilungsprozess und eine erhöhte Aktivität des Immunsystems diskutiert.

Auch nach Durchführung einer LEEP wird empfohlen, eine zeitnahe Schwangerschaft zu vermeiden, aus ähnlichen Gründen wie den oben genannten. Postoperativ zeigt sich die *Cervix uteri* in einem Zustand der Wundheilung.

Im Jahr 2007 beschrieben Himes et al. ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit bei zu geringem Abstand (< 3 Monate) zwischen der Durchführung einer LEEP und einer nachfolgenden Schwangerschaft ($p = 0,004$). Bei adäquatem zeitlichen Abstand zwischen der Intervention und der folgenden Schwangerschaft zeigte sich aber kein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit nach der Intervention generell (193). Das Ergebnis von Himes et al. ist ggfs. durch eine unzureichende Abheilung der Zervix kurz nach der Operation zu erklären.

In unserer Untersuchung sahen wir keinen Einfluss des zeitlichen Abstands zwischen der operativen Intervention und der Schwangerschaft bzw. Geburt auf Frühgeburtlichkeit (OR = 1,0056, 95%-KI [0,997-1,01], $p = 0,1826$). Keine der Patientinnen, die innerhalb des ersten Jahres nach Durchführung der LEEP-Konisation schwanger wurde, hatte eine Frühgeburt.

Dieses Ergebnis kommt mit den Resultaten der Studien von Van Velthoven et al. (2017) (158) und Ciavattini et al. (2015) überein (194). Noehr et al. (2009) und Samson et al. (2005) sahen ebenfalls keine Assoziation zwischen dem zeitlichen Abstand von LEEP und Geburt und Frühgeburtlichkeit (6,173).

Auch Conner et al. (2013) untersuchten den Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand zwischen der Durchführung einer LEEP und einer nachfolgenden Schwangerschaft und dem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit. Connor et al. konnten keine erhöhte Frühgeburtlichkeit nachweisen bei Schwangerschaften, die < 12 Monaten nach LEEP oder > 12 Monaten nach LEEP eintraten (195).

4.9 Größe des Exzidats und Frühgeburtlichkeit

Einer der möglichen Gründe, der für eine erhöhte Frühgeburtlichkeit nach operativer Intervention an der *Cervix uteri* ausschlaggebend sein könnte, ist die Reduktion des Zervixgewebes, welches im Falle einer Schwangerschaft unter anderem als Stützfunktion dient. Eine Reduktion des Gewebes führt demnach wahrscheinlicher zu einer Schwäche bzw. Insuffizienz der *Cervix uteri* und könnte somit (mit-)ursächlich für Frühgeburtlichkeit sein. So untersuchten Berghella et al. (2004) die Zervixlänge bei Schwangeren, die in der Vorgeschichte eine Zervixintervention hatten und konnten zeigen, dass eine verkürzte Zervixlänge häufiger zu Frühgeburtlichkeit führt (RR = 4,7, 95%-KI [1,6-15,3]) (196).

Im Sinne der These, dass operativ entferntes Gewebe als Stütze in nachfolgenden Schwangerschaften fehlt, gibt es einige Studien, die die Auswirkung des Volumens bzw. der Tiefe des entnommenen Gewebes mit in die Berechnungen für das Frühgeburtlichkeitsrisiko einbeziehen. So erscheint es logisch, dass zukünftige Schwangerschaften gefährdeter sind, wenn mehr Gewebe entnommen wird, da schließlich mehr Stützgewebe fehlt. Aber auch hier zeigt sich die Datenlage sehr widersprüchlich.

Bei Macones et al. (2012) zeigte sich nach LEEP-Konisation eine Frühgeburtlichkeit von 19% (versus 9,89% in unserer Untersuchung). Eine Assoziation zwischen Frühgeburtlichkeit und der Tiefe (aOR = 1,01, 95%-KI [0,67-1,54]) oder des Volumens (aOR = 1,01, 95%-KI [0,95-1,08]) des Exzidats konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (165). Auch in der Metaanalyse von Jin et al. (2014) zeigte sich diesbezüglich kein Zusammenhang (5). In einer Untersuchung von Samson et al. (2005) unterschieden sich die Patientinnen mit Zustand nach LEEP-Konisation, die Frühgeborene entbanden, gleichfalls nicht bezüglich der entnommenen Konustiefe im Vergleich zu Patientinnen, die termingerecht entbanden (173).

Weitere Studien zeigten allerdings gegenteilige Ergebnisse. So sahen Noehr et al. (2009) eine Assoziation zwischen einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit und einer zunehmenden Tiefe des entnommenen Gewebes. Danach scheint das Risiko für Frühgeburtlichkeit mit jedem zusätzlich entnommenen Millimeter um 6% anzusteigen (OR = 1,06, 95%-KI [1,03-1,09]). Die Studie von Noehr et al. untersuchte zudem den Einfluss mehrerer LEEP-Konisationen auf den Schwangerschafts- und Geburtsverlaufs. Es zeigte sich ein deutlich erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit nach zwei oder mehr LEEP-Konisationen (OR = 3,78, 95%-KI [2,58–5,53]) (im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Intervention) (6). Da bei mehreren Interventionen insgesamt mehr Gewebe entnommen wird, bestätigt dies erneut die Vermutung, dass je mehr Gewebe entnommen wird, desto höher steigt das Risiko für Frühgeburtlichkeit.

Auch in der Untersuchung von Guo et al. (2013) fand sich eine Assoziation zwischen der Konustiefe/-dicke und einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit (163). Liverani et al. (2016) fanden eine negative Korrelation zwischen der Tiefe des Exzidats und dem

Gestationsalter ($p < 0,001$) (197). Auch Leiman et al. (1980) zeigten, dass das Risiko für Frühgeburtlichkeit (und auch für das Auftreten eines Aborts) direkt proportional zur entnommenen Konusdicke anstieg (198). Laut der Studie von Sadler et al. (2004) steigt auch das Risiko für das Auftreten eines frühen vorzeitigen Blasensprungs mit zunehmender Konusdicke/-tiefe (127).

Raio et al. (1997) konnten zeigen, dass sich vor allem ab einer Konustiefe von 10mm das Risiko für Frühgeburtlichkeit stark erhöht erweist ($OR = 11,1$, $p < 0,05$) (174). Auch Simoens et al. (2012) wiesen eine erhöhte Frühgeburtlichkeit ab einer Konusdicke von über 10mm ($OR = 4,55$, 95%-KI [1,32-15,65]) nach (150). Bei einer Konusdicke unterhalb von 10mm zeigte sich keine statistische Signifikanz bezüglich eines erhöhten Risikos für Frühgeburtlichkeit (150). Berretta et al. (2013) sahen ebenfalls einen Einfluss der Konusdicke auf das Gestationsalter. Das Risiko für Frühgeburtlichkeit zeigte sich hier vor allem ab einer Konusdicke von mehr als 15mm erhöht ($OR = 7,143$, 95%-KI [1,37-37,228]) (199).

In unserem Patientenkollektiv lag der Anteil der Patientinnen, bei denen die Dicke des entnommenen Konus 10mm überschritt bei lediglich 15,83%. In der Untersuchung von Simoens et al. (2012) lag dieser Anteil bei 63,5% (150). Der Anteil der Patientinnen unserer Studie, bei denen die Tiefe des entnommenen Konus mehr als 15mm maß, lag nur bei 1,25%. Dies belegt erneut, dass am UKD die LEEP sehr gewebeschonend erfolgt.

Aber nicht nur die Tiefe des Exzidats, sondern auch dessen Volumen scheint laut Kyrgiou et al. (2014) eine Relevanz zu haben. So zeigte sich in einer Untersuchung nicht nur eine negative Korrelation zwischen dem Gestationsalter und der Konustiefe ($p = 0,01$), sondern auch zwischen dem Gestationsalter und dem Volumen des Exzidats ($p < 0,001$) (200).

In einer großen Metaanalyse von Kyrgiou et al. (2016), die zwei Jahre später veröffentlicht wurde, bestätigte sich dieses Ergebnis erneut. Hier zeigte sich das Risiko für Frühgeburtlichkeit ebenfalls ansteigend mit zunehmender Konusdicke und zunehmendem exzidiertem Volumen (149).

In unserer Studie hingegen ergab sich keine statistische Signifikanz in der Untersuchung eines bestehenden Einflusses des Volumens bzw. der Tiefe des entnommenen Gewebes und dem Auftreten von Frühgeburtlichkeit. So scheinen weder eine Zunahme der Tiefe ($OR = 1,1591$, 95%-KI [0,06-22,72], $p = 0,9226$) noch des Volumens ($OR = 0,6516$, 95%-KI [0,29-1,44], $p = 0,2901$) des operativ entfernten Exzidats Frühgeburtlichkeit zu begünstigen. Dies mag ggfs. erneut in der gewebeschonenden operativen Durchführung der LEEP am UKD begründet liegen.

4.10 Endozervikales Nachresektat und Frühgeburtlichkeit

Die oben diskutierten Studien untersuchten den Einfluss des Volumens und der Höhe bzw. Tiefe des entnommenen Materials. Wir ergänzten unsere Untersuchung, in dem wir die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats zusätzlich als Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit betrachteten. Dieser Aspekt taucht unseres Wissens nach bisher noch nicht in der vorliegenden Literatur auf.

In den statistischen Analysen sahen wir aber auch hier keinen Einfluss einer Entnahme eines endozervikalen Nachresektats auf ein erhöhtes Auftreten von Frühgeburtlichkeit ($OR = 1,2606$, 95%-KI [0,09-17,67], $p = 0,8636$).

Wir konnten mit unserer Untersuchung zeigen, dass eine gewebeschonende LEEP-Konisation unter intraoperativer Kolposkopie zukünftige Schwangerschaften nicht zu bedrohen scheint.

4.11 Abort nach LEEP

Wie schon mehrfach erwähnt, wird vermutet, dass eine Konisation die Beschaffenheit der *Cervix uteri* verändert, z.B. durch die Bildung von Narbengewebe und Veränderung der Schleimzusammensetzung und des Mikrobioms, was seinerseits das Auftreten von Infektionen begünstigen kann (185,186,201). Einschlägige Studien zeigen, dass das Zusammenspiel der oben genannten Faktoren ebenfalls für das Auftreten von Aborten ursächlich sein kann und Frauen nach Durchführung einer LEEP somit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Aborts aufweisen. In einer Untersuchung von Ciavattini et al. (2015) lag der Anteil an Aborten nach LEEP bei 18,1% (194); in einer Untersuchung von Armarnik et al. (2011) lag der Anteil nach Konisation gar bei 27,5% (166).

Wir befragten die Patientinnen, die an der Frauenklinik des UKD eine LEEP erhielten, nach stattgehabten Aborten vor und nach Durchführung der LEEP-Konisation. Wir führten ferner eine Untersuchung durch, welche Faktoren zusätzlich (außer der LEEP-Konisation) die Abortneigung erklären könnten.

In unserem Patientenkollektiv trat bei 11,88% der Patientinnen in der ersten Schwangerschaft nach Durchführung der LEEP ein Frühabort auf. Das heißt, insgesamt zwölf Patientinnen hatten einen Frühabort nach LEEP. Fünf der Patientinnen waren bereits mit einem oder mehreren Frühaborten in der Vorgeschichte vorbelastet.

In mehreren Studien zeigt sich ein generelles Risiko für das Auftreten von Frühaborten zwischen 11 bis 31% (auch ohne Voroperationen an der *Cervix uteri*) (202,203,204). Die genaue Prävalenz von Frühaborten ist aber schwierig zu ermitteln, da z.B. nicht jede Schwangerschaft von Frauen erkannt wird. **Vergleicht man unsere Zahlen mit den Daten der vorliegenden Literatur zeigt sich kein erhöhter Anteil an Frühaborten nach Durchführung einer LEEP am UKD.**

Dies stimmt mit den Ergebnissen einer Studie von Kalliala et al. (2014) überein. Diese konnten in ihrer Studie ebenfalls keine erhöhte Abortneigung nach Konisation aufzeigen (205). Frega et al. (2013) konnten gleichfalls keinen erhöhten Anteil an Frühaborten nach LEEP-Konisation nachweisen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Zervixintervention in der Vorgeschichte. Hier lag der Anteil an Frühaborten in der LEEP-Gruppe bei 14,5% (versus 14,1% in der Kontrollgruppe) (164).

4.11.1 Abort nach LEEP - Einfluss des zeitlichen Abstands zwischen LEEP und Schwangerschaft

Conner et al. (2013) untersuchten den Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand zwischen der Durchführung einer LEEP-Konisation und einer nachfolgenden Schwangerschaft. Hinsichtlich des Risikos für Spontanaborte ergab sich ein 5,6-fach erhöhtes Risiko bei Schwangerschaften, die innerhalb der ersten 12 Monate nach LEEP auftraten (195). Ciavattini et al. (2015) erhielten ein ähnliches Resultat. Sie wiesen ein erhöhtes Risiko für einen Abort bei Schwangerschaften < 12 Monaten nach LEEP nach. In der Untersuchung der Häufigkeit von Aborten nach LEEP zeigte sich generell ein Anteil von

18,1%. Bei Schwangerschaften innerhalb der ersten 12 Monate nach Durchführung der LEEP lag der Anteil der Frühaborte bei 28,2% (194). Dies sollte in die Beratung der Patientinnen mit einfließen.

Aufgrund fehlender Daten bezüglich des Konzeptionszeitpunkts der Patientinnen, die einen Frühabort erlitten, konnten wir den Einfluss des zeitlichen Abstands zwischen der Intervention und einer nachfolgenden Schwangerschaft bzw. eines nachfolgenden Aborts nicht untersuchen.

4.11.2 Abort nach LEEP - Einfluss der Größe des Exzidats

In unserer statistischen Analyse sahen wir keinen Einfluss der Tiefe (OR = 2,4197, 95%-KI [0,15-38,80], p = 0,5325) oder des Volumens (OR = 0,3797, 95%-KI [0,06-2,38], p = 0,3007) des Exzidats auf das Auftreten eines Frühaborts. Dies ist vermutlich erneut in der gewebeschonenden operativen Durchführung der LEEP am UKD begründet.

Leiman et al. (1980) wiederum wiesen eine Korrelation zwischen schwangerschafts-assoziierten Komplikationen und der Tiefe des entnommenen Konus nach und zeigten, dass das Risiko für einen Abort direkt proportional zur entnommenen Konusdicke ansteigt (198). Khalid et al. (2012) wiesen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Aborte nach LLETZ nach, vor allem, wenn die Dicke des Exzidats > 12mm überschritt. Der Anteil der Aborte betrug in dieser Studie 14,6% (206). In unserem Patientenkollektiv lag der Anteil der Exzidate, deren Dicke mehr als 12mm maß, bei 10%. Nur eine der betroffenen Patientinnen erlitt einen Frühabort nach LEEP.

Auch die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats beeinflusst nach unseren Untersuchungen nicht das Auftreten eines Frühaborts (OR = 4,6615, 95%-KI [0,30-71,47], p = 0,2691).

4.11.3 Abort nach LEEP - Abort in der Vorgeschichte

Mit jedem stattgehabten Abort steigt das Risiko für ein Wiederauftreten an. Dies ist bereits hinlänglich in der Literatur beschrieben (203,204,207). **Es zeigte sich in unserer Untersuchung sogar eine fast 8-fach erhöhte Chance für das Auftreten eines Frühaborts nach LEEP bei den Patientinnen, die bereits vor Durchführung der LEEP einen Abort erlitten hatten (OR = 7,6067, 95%-KI [1,18-49,08], p = 0,0329).** Dies könnte zeigen, dass nicht die Durchführung einer LEEP das Risiko für einen Frühabort erhöht, sondern andere Faktoren, die bereits vor LEEP bestanden, das Auftreten von Aborten postoperativ erklärten. Aufgrund der kleinen Fallzahlen sind hier leider nur Vermutungen möglich.

4.11.4 Spätabort nach LEEP

In einer von Kyrgiou et al. (2014) durchgeführten Metaanalyse über den Effekt auf Fertilität und Abortneigung nach Konisation wurde keine erhöhte Frühabortrate nach Konisation nachgewiesen. Es zeigte sich aber eine erhöhte Rate an Aborten ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass die Metaanalyse von Kyrgiou et al. alle operativen Therapiemethoden in die Studie mit einbezieht. Die Auswirkungen der LEEP-Konisation wurden somit nicht gesondert betrachtet (208).

Wir erhielten mittels unserer Daten keinen Hinweis auf ein erhöhtes Auftreten von Spätaborten. Lediglich ein Spätabort ist dokumentiert als Folge einer Komplikation einer

Amniozentese. Wir können anhand unserer Daten keinen Hinweis auf das Auftreten vermehrter Spätaborte als Folge der LEEP-Konisation ablesen.

4.12 Rezidiv nach LEEP

Bei Nachweis einer CIN3 sollte zum einen so wenig Gewebe wie möglich exziiert werden, um zukünftige Schwangerschaften nicht zu gefährden, zum anderen sollte das dysplastische Gewebe möglichst in sano entfernt werden, um ein Voranschreiten der Gewebeveränderung und die Entwicklung einer Invasivität zu verhindern.

Nach Arbyn et al. (2012) tragen Patientinnen mit Zustand nach CIN - trotz Behandlung - ein höheres Risiko für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (209).

Häufig wird diskutiert, dass mit einer operativen Sanierung einer HPV-induzierten Zervixdysplasie ebenfalls eine Eradikation des Humanen Papillomavirus gelingt. Auch eine Reduktion des Infektionsrisikos nach Konisation durch weitere HPV-Subtypen wird diskutiert; schließlich wird mittels der Konisation (teilweise oder in Gänze) das Gewebe entfernt, welches von den Viren infiziert wurde (210).

Ob sich ein HPV mit der Durchführung einer LEEP eradizieren lässt, konnte in dieser Studie nicht untersucht werden. Denn nur ein geringer Anteil der Patientinnen, bei denen eine LEEP durchgeführt wurde, erhält seine Nachsorge am UKD. Wir befragten aber die Patientinnen via Fragebogen nach einer Wiedererkrankung in dem Sinne, ob nach der Durchführung der LEEP im UKD eine erneute Operation an der Gebärmutter bzw. dem Gebärmutterhals durchgeführt werden musste. Insgesamt 4,17% der Patientinnen gaben an, dass sie nach der Durchführung der LEEP-Konisation am UKD, erneut eine Operation an der *Cervix uteri*/Gebärmutter durchführen lassen mussten. Alle Patientinnen mit einem Rezidiv zeigten sich präoperativ positiv auf eine HPV-Infektion durch einen der Hochrisiko-Subtypen. Eine Spezialisierung des HPV lag nur in 3 der 10 Fälle vor. Hier konnte stets der HPV-Subtyp 16 nachgewiesen werden.

Hinsichtlich des Wiedererkrankungsrisikos bei Zustand nach LEEP gibt es einige Studien mit unterschiedlichem Risiko für ein Rezidiv. So musste laut einer Studie von Munro et al. (2017) bei 15% der Patientinnen, bei denen eine Konisation bei Adenokarzinom durchgeführt worden ist, im ersten Jahr nach der Konisation ein weiteres Mal eine Konisation oder Hysterektomie durchgeführt werden. In der Betrachtung der Patientinnen > 12 Monate nach Konisation zeigte sich ein Anteil von 11,4%, bei denen eine erneute Konisation oder eine Hysterektomie erfolgen musste (211).

In einer Untersuchung von Verguts et al. (2006) zeigte sich ein CIN-Rezidiv bei 8% der behandelten Frauen (212). Dungan et al. (2007) beschreiben das Wiederauftreten einer CIN in 10% der Fälle (213). Bei Pires et al. (2000) zeigte sich sogar bei 13,3 bis 16,2% der Patientinnen ein Rezidiv einer CIN nach Durchführung einer LLETZ (214). In einer Studie von Xi et al. (2007) wurde innerhalb von zwei Jahren nach Durchführung einer LEEP-Konisation bei CIN3 in 10% der Fälle erneut eine CIN2-3 nachgewiesen (215).

Betrachtet man unsere Zahlen im Vergleich zu den Zahlen der Rezidivität anderer Untersuchungen scheint es, dass die Frauen, die am UKD eine LEEP erhalten haben, kein erhöhtes Risiko für ein erneutes Auftreten einer operationswürdigen Läsion aufwiesen (und dies trotz einer gewebeschonenden Durchführung der LEEP). Der

Anteil der Frauen, die erneut operiert werden mussten, lag bei nur 4,17%, was niedriger ist, als in der vorliegenden Literatur beschrieben.

Der Vorteil unserer Untersuchung ist ein großes Zeitfenster zwischen Durchführung der LEEP-Konisation und der Befragung. So wurden die Konisationen in einem Zeitfenster von 2009 bis 2014 durchgeführt und die Patientinnen im Dezember 2015/Januar 2016 von uns kontaktiert. Dies bedeutet, dass unsere Ergebnisse einen Zeitraum von 1 bis 7 Jahren widerspiegeln.

4.12.1 Rezidiv nach LEEP - Einfluss des Schweregrads der Dysplasie

In einer großen Studie von Melnikow et al. (2009), in der das Wiederauftreten einer CIN2/3 nach Konisation untersucht wurde, zeigte sich innerhalb der ersten 6 Jahre nach Konisation ein Wiederauftreten einer CIN2/3 von 14,0%, wenn eine CIN3 präoperativ nachgewiesen worden ist. Erfolgte die Intervention bei präoperativem Nachweis einer CIN2, trat in 9,3% ein Rezidiv auf. Bei präoperativem Nachweis einer CIN1 lag die Rezidivität bei 5,6% (216). Nach Melnikow et al. scheint das Risiko eines Rezidivs durch den Schweregrad der Zellveränderungen, die mittels Konisation entfernt worden sind, beeinflusst zu sein. So scheint das Rezidivrisiko mit zunehmender Schwere der Zellveränderungen zuzunehmen.

In unserer Studie untersuchten wir ebenfalls den potentiellen Einfluss des Schweregrades der Dysplasie, die im intraoperativ entfernten Exzidats histopathologisch nachgewiesen werden konnte, auf das Rezidivrisiko. Es zeigte sich in unseren Analysen kein statistischer Hinweis darauf, dass eine fortgeschrittene Dysplasie die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs erhöht (OR = 1,808, 95%-KI [0,43-3,26], p = 0,7482).

4.12.2 Rezidiv nach LEEP - Einfluss der Größe des Exzidats

Wir untersuchten ferner den Einfluss der Tiefe des entnommenen Gewebes sowie des Volumens des entnommenen Gewebes auf das Auftreten eines Rezidivs. Hier sahen wir weder einen Einfluss der Tiefe (OR = 0,3467, 95%-KI [0,008-15,78], p = 0,5863) noch des Volumens (OR = 0,5037, 95%-KI [0,096-2,66], p = 0,4188) des intraoperativ via LEEP entfernten Gewebes auf das Auftreten eines Rezidivs. **Somit können wir anhand unserer Daten auch nicht sagen, dass eine großzügigere Exzision das Risiko für ein Rezidiv reduzieren würde bzw. reduziert hätte.**

4.12.3 Rezidiv nach LEEP - Einfluss einer non in sano Resektion

Häufig wird diskutiert, ob das oberste Ziel der operativen Therapie einer Zervixdysplasie stets eine in sano Resektion zu Lasten einer zunehmenden Größe des entnommenen Gewebes ist.

In einer Untersuchung von DeBarge et al. (2003) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit positiven Schnitträndern ein höheres Risiko für das Auftreten eines Rezidivs haben als Patientinnen ohne Nachweis dysplastischer Zellen in den Schnitträndern der Exzidate (p < 0,0001) (217). Bei Dos Santos Melli et al. (2016) lag das relative Risiko für das Wiederauftreten einer höhergradigen Läsion bei positiven Schnitträndern bei 3,25 (RR = 3,25, 95%-KI [1,55-6,80], p = 0,001) (218). Das Wiederauftreten einer Dysplasie nach Intervention lag bei Gonzalez et al. (2001) bei 31%. Patientinnen mit positiven Schnitträndern hatten auch hier ein höheres Wiedererkrankungsrisiko im Vergleich zu Patientinnen mit Dysplasie-negativen Schnitträndern (47% versus 26%; p = 0,009) (219). Das Wiedererkrankungsrisiko bei Lubrano et al. (2012) erwies sich im Vergleich zu der

Untersuchung von Gonzalez et al. nicht als so hoch. Die Ergebnisse zeigten aber eine ähnliche Tendenz (24,8% versus 11,1%, $p < 0,0001$) (220). Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (221,222,223).

Andere Studien konnten nachweisen, dass erst die Kombination aus positiven Schnitträndern und einem postoperativen HPV-Nachweis das Risiko für das erneute Auftreten einer höhergradigen CIN erhöht (224,225). Laut Leguevaque et al. (2010) stellt eine HPV-Testung 6 Monate postoperativ den wichtigsten Prädiktor für das Wiederauftreten einer CIN dar. Erst der zweitwichtigste Prädiktor ist nach Leguevaque et al. eine non in sano Resektion (226).

In unserer Untersuchung sahen wir keinen statistisch relevanten Einfluss einer ektozervikalen non in sano Resektion auf das Wiederauftreten einer höhergradigen CIN (OR = 1,1659, 95%-KI [0,21-6,459], $p = 0,8604$). Jedoch muss hier nochmals darauf hingewiesen werden, dass intraoperativ eine Laservaporisation der Schnittränder unter kolposkopischer Sicht durchgeführt wurde und somit auch bei Nachweis dysplastischer Zellen in den Rändern der Exzidate von einer Entfernung im Gesunden des dysplastischen Gewebes ausgegangen werden kann.

Ein nicht dysplasiefreies endozervikales Nachresektat erscheint viel wertvoller in der Vorhersage einer Dysplasie-Persistenz als der Nachweis Dysplasie-positiver ektozervikaler Schnittränder (227,228,229,230,231).

In unserer Untersuchung erfolgte bei 90% der Frauen, die eine erneute Intervention an der Gebärmutter nach LEEP durchführen lassen mussten, eine endozervikale in sano Resektion. In einem Fall fehlte die histopathologische Angabe. In der statistischen Analyse ergibt sich in unserer Untersuchung ebenfalls kein (statistisch signifikanter) Hinweis dafür, dass eine endozervikale non in sano Resektion das Auftreten eines Rezidivs begünstigt ($p = 0,9933$). Zu beachten ist aber auch hier, dass stets eine endozervikale Laservaporisation erfolgt und somit von einer in sano Resektion der Dysplasie ausgegangen werden kann.

Abschließend kann man sagen, dass trotz der gewebeschonenden Durchführung der LEEP, die Methode in Bezug auf das Rezidivrisiko sehr sicher erscheint.

4.12.4 Rezidiv nach LEEP - Einfluss der Entnahme eines endozervikalen Nachresektats

In unserer Untersuchung erwies sich die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats als protektiver Faktor gegenüber dem Auftreten eines Rezidivs. So zeigte sich mit statistischer Signifikanz ein deutlich geringeres Risiko für das Auftreten eines Rezidivs, wenn die Entnahme eines endozervikalen Nachresektats erfolgt ist (OR = 0,0811, 95%-KI [0,016-0,41], $p = 0,0024$). Und dies auch, obwohl 84,66% der entnommenen endozervikalen Nachresektate histopathologisch ohne Dysplasienachweis waren.

Dennoch sollte die Durchführung eines endozervikalen Nachresektats nicht standardmäßig durchgeführt werden, um das unnötige Entfernen gesunden Gewebes zu vermeiden. Die dringliche Indikation besteht aber bei Verdacht auf das Vorliegen einer endozervikalen Läsion (232).

Abschließend verbleibt zu sagen, dass laut Arbyn et al. (2012) Patientinnen mit Zustand nach einer zervikalen intraepithelialen Dysplasie trotz Behandlung insgesamt ein höheres Risiko für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms im Vergleich zur Gesamtbevölkerung

haben (209). Soutter et al. (2006) beschreiben ein statistisch höheres Risiko für die Entwicklung eines invasiven Geschehens für mindestens acht Jahre nach der operativen Therapie im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (233). Dies unterstreicht die Bedeutung einer adäquaten weiteren gynäkologischen Begleitung sowie die Wichtigkeit der weiteren Vorsorgeuntersuchungen in Form von Zytologie und/oder HPV-Testungen, auch bei postoperativ negativem HPV-Status sowie nach vollständiger Entfernung des dysplastischen Gewebes im Gesunden (234).

Laut Kocken et al. (2011) gleicht sich das 5-Jahres-Risiko für eine höhergradige CIN nach operativer Behandlung bei Nachweis dreier aufeinanderfolgenden unauffälligen Pap-Abstrichen oder einer HPV-Negativität 6 und 24 Monate postoperativ dem der Gesamtbevölkerung an (235).

Es empfiehlt sich ggfs. auch bei Zustand nach operativer Therapie einer HPV-induzierten Dysplasie die Durchführung einer Impfung. So zeigte sich in einer Studie von Kang et al. (2013), dass der Verzicht auf eine HPV-Impfung postoperativ ein Risikofaktor für das Wiederauftreten einer CIN darstellt (49).

4.13 Diskussion des Materials und der Methoden - Stärken und Schwächen

- Unsere Untersuchung zeichnet sich durch die Vielseitigkeit der erhobenen Daten aus. So konnten mehrere Aspekte untersucht werden: Uns war es u.a. möglich den potentiellen Effekt von Histologie- (wie z.B. den Schweregrad der CIN, u.a.) und Operationsdetails (wie z.B. das entnommene Volumen etc.) auf Schwangerschaften und Rezidivität zu untersuchen. Außerdem untersuchten wir in der gleichen Kohorte das Auftreten eines Rezidivs sowie schwangerschaftsassozierte Komplikationen, was nach unserem Überblick über die vorliegende Literatur bisher nicht erfolgte.
- In unserer Untersuchung stellt die Patientenzahl eine Stärke dar. Wie oben veranschaulicht, gibt es viele Studien die nur eine kleine Patientenzahl behandeln. Bei Studien, die auf eine große Patientenzahl zugreifen können, liegt häufig eine ungenaue Dokumentation von Operationsdetails, etc. oder eine unzureichende Unterscheidung der operativen Methode vor. Kennzeichnend für unsere Studie ist eine relativ große Patientenzahl, die ausschließlich durch eine LEEP-Konisation bei Zervixdysplasie therapiert worden ist.
- Aufgrund einer zu geringen Variation in den Beobachtungen war nicht zu jeder Fragestellung eine valide statistische Analyse möglich (z.B. Geburt vor Vollendung der 32. oder 34. Schwangerschaftswoche).
- Da nur ein kleiner Teil der Patientinnen, die am UKD eine LEEP erhalten haben sich auch im UKD in der Nachbetreuung befindet, wurden die (ehemaligen) Patientinnen postalisch kontaktiert und via Fragebogen befragt. Hier ergab sich eine Rücklaufquote von 40,9%. Dies ist ein zufriedenstellendes Ergebnis. Sjøborg et al. (2007) führten ebenfalls eine Untersuchung via Fragebogen durch. Hier lag die Rücklaufquote nur bei 31% (151). Die postalische Kontaktaufnahme erfolgte ein bis sieben Jahre nach Durchführung der LEEP-Konisation. Dies erklärt auch die hohe Anzahl (insgesamt 219 Briefe) an nicht zustellbaren Briefen.
- In unserer Untersuchung war es uns nicht möglich, den sozioökonomischen Status der Patientinnen zu ermitteln. Ein niedriger sozioökonomischer Status gilt als einer der

Hauptrisikofaktoren für Frühgeburtlichkeit oder für die Geburt eines Kindes mit niedrigem Geburtsgewicht (105).

- Zu befürchten ist, dass einige Fehler in der Beantwortung der Fragen im Fragebogen gemacht worden sind. Es ist zu bedenken, dass die Daten in der Mehrzahl nicht von Fachkundigen notiert worden sind, sodass hier eine Fehlerquelle liegen kann.
- Noch einmal hervorzuheben ist, dass nur ein operatives Verfahren angewendet worden ist. In dem Großteil der vorliegenden Studien wird nicht zwischen den einzelnen operativen Therapieverfahren wie LEEP-Konisation, Messerkonisation etc. unterschieden. In unserer Untersuchung konnten wir jedoch ein genaues Abbild der schwangerschaftsassozierten Komplikationen und auch Rezidivität nach Durchführung einer LEEP-Konisation gewinnen.
- Eine Stärke unserer Untersuchung ist zudem die geringe Variabilität in der operativen Durchführung der LEEP. Der Großteil der LEEP-Konisationen ist am UKD im Zeitraum von 2009-2014 von zwei Operateurinnen durchgeführt worden. In insgesamt 72,5% der LEEP-Konisationen ist die Operation sogar nur von einer Operateurin durchgeführt worden.
- Unsere Kontrollgruppe erweist sich mit fast 956 Kontroll-Geburten als sehr umfangreich (auch im Vergleich zu anderen aktuellen Studien). Bei keiner der Frauen, die im UKD von Januar bis einschließlich Juni 2016 ein Kind entbanden, war dokumentiert, dass zuvor eine operative Therapie einer Zervixdysplasie erfolgt war. Hier ist die Vollständigkeit fraglich, da nicht immer alle Risiken und Vorerkrankungen vor der Geburt erfragt, genannt oder dokumentiert werden. Aufgrund der großen Anzahl an „Kontroll-Geburten“ sind die statistischen Befunde aber dennoch gesichert.
- Eine der Stärken unserer Untersuchung ist, dass wir - anders als die meisten anderen Studien - potentielle Einflussfaktoren, die in Zusammenhang mit dem Auftreten einer Frühgeburt, dem Auftreten einer Frühaborts oder dem Auftreten eines Rezidivs gebracht werden können, mit in unsere Berechnungen integrierten und für diese kontrollierten, um ein möglichst genaues Abbild des kausalen Einflusses der LEEP auf Frühgeburtlichkeit, das Frühabortrisikos und die Rezidivität aufzuzeigen.
- Es handelt sich in dieser Studie um eine retrospektive Untersuchung und sie enthält einige Störfaktoren. Es ist z.B. möglich, dass Frühgeburtlichkeit noch durch weitere bisher unbekannte Faktoren begünstigt wird, für die in der statistischen Analyse nicht kontrolliert worden ist. Dies betrifft gleichfalls die anderen untersuchten Komplikationen nach LEEP-Konisation (Abort, Rezidivität, etc.).
- Zuletzt zeichnet sich unsere Studie durch ihre hohe Reproduzierbarkeit aus.

4.14 Schlussfolgerung & Ausblick

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Durchführung einer gewebeschonenden LEEP in unserem Patientenkollektiv nicht mit erhöhter Frühgeburtlichkeit assoziiert ist. Auch im Vergleich zu anderen Untersuchungen und im bundesweiten Vergleich erwiesen sich unsere Ergebnisse als zufriedenstellend hinsichtlich des Frühgeburtsrisikos. Ebenso war kein erhöhter Anteil an Frühaborten nach LEEP-Konisation zu verzeichnen.

Trotz der erfreulichen Ergebnisse in unserer monozentrischen Untersuchung gilt eine LEEP-Konisation weiterhin als ein Risikofaktor für zukünftige Schwangerschaften. Demnach sollten Frauen, die eine Dysplasie oder Konisation in der Vorgeschichte aufweisen, während der Schwangerschaft engmaschig gynäkologisch überwacht und begleitet werden. Es sollten regelmäßig Früherkennungsmaßnahmen durchgeführt werden, um frühzeitig Risikoschwangerschaften zu erkennen. Darüber hinaus ist es von zentraler Bedeutung, Frühgeburtlichkeit weiterhin zu erforschen, um weitere begünstigende Faktoren zu erkennen, zu behandeln und ggfs. zu vermeiden.

In unserer Untersuchung erwies sich die Anzahl an Rezidiven ebenfalls als erfreulich gering. Eine Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen nach LEEP-Konisation ist dennoch unumgänglich.

Weiterhin wichtig verbleibt ein Vorantreiben der primärpräventiven Maßnahmen, um die Verbreitung des humanen Papillomavirus zu unterbinden und um weitere Infektionen zu verhindern. Ein Lösungsansatz ergab sich mit dem Aussprechen der Impfempfehlung an junge Mädchen, Frauen und neuerdings auch an Jungen. Mit zunehmender Durchimpfungsrate gegen das humane Papillomavirus wird sich in Zukunft hoffentlich die Inzidenz von HPV-Infektionen, Zervixdysplasien sowie Zervixkarzinomen weiterhin rückläufig zeigen. So wird auch die Notwendigkeit operativer Maßnahmen mehr und mehr in den Hintergrund treten.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

- 1) Bodily, J., & Laiminis, L. A. (2011). Persistence of human papillomavirus infections: keys to malignant progression, *Trends in Microbiology*, 19 (1), 33-39.
- 2) [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer), zuletzt aufgerufen am 04.01.2020
- 3) Kyrgiou, M., Koliopoulos, G., Martin-Hirsch, P., Arbyn, M., Prendiville, W., & Paraskevidis, E. (2006). Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 367(9509), 489-498.
- 4) Arbyn, M., Kyrgiou, M., Simoens, C., Raifu, A. O., Koliopoulos, G., Martin-Hirsch, P., Prendiville, W., & Paraskevidis, E. (2008). Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*, 337(sep18 1), a1284-a1284.
- 5) Jin, G., LanLan, Z., Li, C., & Dan, Z. (2014). Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 289(1), 85-99.
- 6) Noehr, B., Jensen, A., Frederiksen, K., Tabor, A., & Kjaer, S. K. (2009). Depth of Cervical Cone Removed by Loop Electrosurgical Excision Procedure and Subsequent Risk of Spontaneous Preterm Delivery. *Obstetrics & Gynecology*, 114(6), 1232-1238.
- 7) Petry, K. U., Luyten, A., Justus, A., Iftner, A., Strehlke, S., Reinecke-Lüthge, A., Grunwald, E., Schulze-Rath, R., & Iftner, T. (2013). Prevalence of high-risk HPV types and associated genital diseases in women born in 1988/89 or 1983/84—results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany. *BMC Infectious Diseases*, 13(135), 1-11.
- 8) Iftner, T., Eberle, S., Iftner, A., Holz, B., Banik, N., Quint, W., & Straube, A.-N. (2010). Prevalence of low-risk and high-risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age groups in women up to 30 years of age: An epidemiological observational study. *Journal of Medical Virology*, 82(11), 1928-1939.
- 9) De Jonge, M., Busecke, G., Heinecke, A., & Bettendorf, O. (2013). Human Papillomavirus Genotype Distribution in Cytologically Screened Women from Northwest Germany. *Acta Cytologica*, 57(6), 591-598.
- 10) Muñoz, N., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K. V., Snijders, P. J. F., & Meijer, C. J. L. M. (2003). Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, 348(6), 518-527.
- 11) Sigurdsson, K., Taddeo, F. J., Benediktsdottir, K. R., Olafsdottir, K., Sigvaldason, H., Oddsson, K., & Rafnar, T. (2007). HPV genotypes in CIN 2-3 lesions and cervical cancer: A population-based study. *International Journal of Cancer*, 121(12), 2682-2687.

- 12) Shaikh, M. H., McMillan, N. A. J., & Johnson, N. W. (2015). HPV-associated head and neck cancers in the Asia Pacific: A critical literature review & meta-analysis. *Cancer Epidemiology*, 39(6), 923-938.
- 13) Hoyer, H., Dürst, M., & Schnieder, A. (2001). Bedeutung des Nachweises von humanen Papillomviren für die Vorsorge. *Deutsches Ärzteblatt*, 98(39), A-2517/B-2149.
- 14) Luhn, P., Walker, J., Schiffman, M., Zuna, R. E., Dunn, S. T., Gold, M. A., Smith, K., Mathews, C., Allen, R. A., Zhang, R., Wang, S., & Wentzensen, N. (2013). The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 128(2), 265-270.
- 15) Roset Bahmanyar, E., Paavonen, J., Naud, P., Salmerón, J., Chow, S.-N., Apter, D., Kitchener, H., Castellsagué, X., Teixeira, J. C., Skinner, S. R., Jaisamrarn, U., Limson, G. A., Garland, S. M., Szarewski, A., Romanowski, B., Aoki, F., Schwarz, T. F., Poppe, W. A. J., De Carvalho, N. S., Harper, D. M., Bosch, F. X., Raillard, A., Descamps, D., Struyf, F., Lehtinen, M., & Dubin, G. (2012). Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial. *Gynecologic Oncology*, 127(3), 440-450.
- 16) Xi, L. F., Koutsky, L. A., Castle, P. E., Edelstein, Z. R., Meyers, C., Ho, J., & Schiffman, M. (2009). Relationship between cigarette smoking and human papillomavirus type 16 and 18 DNA load. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 18(12), 3490-3496.
- 17) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). (2014). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, zuletzt aufgerufen am 20.01.2020.
- 18) Petru, E., Winter, R., Bader, A., Kapp, K., Reich, O., & Lang, P. (2014). Kapitel 6: Maligne Tumoren der Cervix uteri, in *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie* (Petru, E., Jonat, W., Fink, D., Köchli, O. R. (Hrsg.)), 4. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S76.
- 19) Appleby, P., Beral, V., Berrington de González, A., Colin, D., Franceschi, S., Goodhill, A., Green, J., Peto, J., Plummer, M., & Sweetland, S. (2007). Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16.573 women with cervical cancer and 35.509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *The Lancet*, 370(9599), 1609-1621.
- 20) Roura, E., Travier, N., Waterboer, T., de Sanjosé, S., Bosch, F. X., Pawlita, M., Pala, V., Weiderpass, E., Margall, N., Dillner, J., Gram, I. T., Tjønneland, A., Munk, C., Palli, D., Khaw, K.-T., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Mesrine, S., Fournier, A., Fortner, R. T., Ose, J., Steffen, A., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Orfanos, P., Masala, G., Tumino, R., Sacerdote, C., Polidoro, S., Mattiello, A., Lund, E., Peeters, P. H., Bueno-de-Mesquita, H. B., Quirós, J. R., Sánchez, M.-J., Navarro, C., Barricarte, A., Larrañaga, N., Ekström, J., Lindquist, D., Idahl, A., Travis, R. C., Merritt, M. A., Gunter, M. J., Rinaldi, S., Tommasino, M., Franceschi, S., Riboli, E., & Castellsagué, X. (2016). The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLOS ONE*, 11(1), e0147029, 1-17.

- 21) Ostör, A. G. (1993). Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecological Pathology*, 12(2), 186-192.
- 22) Lellé, R. J., & Küppers, V. (2014). Kapitel 3: Anormale Befunde der Zervix, in *Kolposkopie in der Praxis*, 2. Auflage (Lellé, R. J., Küppers, V. (Hrsg.)), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S. 22.
- 23) Schiffman, M., Wentzensen, N., Wacholder, S., Kinney, W., Gage, J. C., & Castle, P. E. (2011). Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(5), 368-383.
- 24) <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/krebshaeufigkeit-die-aktuellen-.html>, zuletzt aufgerufen 02.01.2020.
- 25) Torre, L. A., Islami, F., Siegel, R. L., Ward, E. M., & Jemal, A. (2017). Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 26(4), 444-457.
- 26) Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). *Global Cancer Statistics, 2012*. *CA - A Cancer Journal for Clinicians*, 65, 87-108.
- 27) https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebarmutterhalskrebs_node.html, zuletzt aufgerufen am 10.01.2020
- 28) Marquardt, K., Büttner, H. H., Broschewitz, U., Barten, M., & Schneider, V. (2011). Persistent Carcinoma in Cervical Cancer Screening: Non-Participation Is the Most Significant Cause. *Acta Cytologica*, 55(5), 433-437.
- 29) Kühn W. (2011). Kolposkopie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Pathologe*, 32, 497-504.
- 30) https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta110_bericht_de.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.12.2019.
- 31) Horn, J., Damm, O., Kretzschmar, M., Deleré, Y., Wichmann, O., Kaufmann, A. M., Krämer, A., Greiner, W., & Miklajczyk, R. (2012). Langfristige epidemiologische und ökonomische Auswirkungen der HPV- Impfung in Deutschland, Überarbeiteter Abschlussbericht, S. 12. (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/abgeschlossene_Projekte/HPV-Impfung/Abschlussbericht.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt aufgerufen am 10.01.2020)
- 32) Griesser, H., Marquardt, K., Schenck, U., Neis, C., Kühn, W., Neumann, H. H., Jordan, B., Steiner, M., Bollmann, R., & Pöschel, B. (2013). Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix ab 1. Juli 2014 – Koordinations-Konferenz Zytologie (KoKoZyt). *Frauenarzt*, 11.13, 1042-1049.
- (<http://www.zytologie.org/media/data/Broschuere-Muenchner-Nomenklatur-III-fuer-die-gynaeko.pdf>, zuletzt aufgerufen am 10.01.2020)

- 33) Gemeinsamer Bundesausschuss. (2016). Beschluss über eine Änderung der Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: zur Erstellung von Einladungsschreiben und Versicherteninformation zum Zervixkarzinomscreening. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2713/2016-09-15_Aenderung_Beauftragung-IQWiG_Einladung_Zervixkarzinom-Screening_vom-2015-03-19.pdf
- 34) Lenzen-Schulte, M. (2019). Zervixkarzinom-Screening, Absehbar längere Intervalle. Deutsches Ärzteblatt, 116(9), A-429 / B-351 / C-347.
- 35) Kühn W., & Gieseck F. (2015). Die aktuellen Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie 2015. gyn (20), 25-47.
- 36) Girardi, F., Tirri, F., Küppers, V., Menton, M., Quaas, J., & Reich, O. (2012). Zervixkarzinom-Früherkennung - Neue kolposkopische IFCPC-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011) Approbierte Darstellung und Erläuterung für Deutschland, Österreich und die deutschsprachige Schweiz. Frauenarzt, 53(11), 1064-1066, S. 1066.
- 37) Epidemiologisches Bulletin, Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung, 23. März 2007, Nr. 12.
- 38) Rieck, T., Feig, M., Wichmann, O., & Siedler, A. (2017). Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten der Rotavirus-, Masern-, HPV- und Influenza-Impfung in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin, 1, 7-8.
- 39) Robert Koch Institut. (2018). Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. Epidemiologisches Bulletin, 26, 223-254.
- 40) Joura, E. A., Giuliano, A. R., Iversen, O.-E., Bouchard, C., Mao, C., Mehlsen, J., Moreira E. D., Ngan, Y., Petersen, L. K., Lazcano-Ponce, E., Pitisuttithum, P., Restrepo, J. A., Stuart, G., Woelber, L., Yang, Y. C., Cuzick, J., Garland, S. M., Huh, W., Kjaer, S. K., Bautista, O. M., Chan, I. S., Chen, J., Gesser, R., Moeller, E., Ritter, M., Vuocolo, S., & Luxembourg, A. (2015). A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. New England Journal of Medicine, 372(8), 711-723.
- 41) Ruiz-Sternberg, Á. M., Moreira, E. D., Restrepo, J. A., Lazcano-Ponce, E., Cabello, R., Silva, A., Andrade, R., Revollo, F., Uscanga, S., Victoria, A., Guevara, A. M., Luna, J., Plata, M., Dominguez, N., Fedrizzi, E., Suarez, E., Reina, J. C., Ellison, M. C., Moeller, E., Ritter, M., Shields, C., Cashat, M., Perez, G., & Luxembourg, A. (2018). Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. Papillomavirus Research, 5, 63-74.
- 42) Joura, E. A., Giuliano, A. R., Iversen, O.-E., Bouchard, C., Mao, C., Mehlsen, J., Moreira, E. D., Ngan, Y., Petersen, L. K., Lazcano-Ponce, E., Pitisuttithum, P., Restrepo, J. A., Stuart, G., Woelber, L., Yang, Y. C., Cuzick, J., Garland, S. M., Huh, W., Kjaer, S. K., Bautista, O. M., Chan, I. S. F., Chen, J., Gesser, R., Moeller, E., Ritter, M., Vuocolo, S., & Luxembourg, A. (2015). A 9-Valent HPV Vaccine Against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. Obstetrical & Gynecological Survey, 70(7), 446-448.

- 43) Arbyn, M., Xu, L., Simoens, C., & Martin-Hirsch, P. P. (2018). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5.
- 44) Deleré, Y., Renschmidt, C., Leuschner, J., Schuster, M., Fesenfeld, M., Schneider, A., Wichmann, O., & Kaufmann, A. M. (2014). Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infectious Diseases*, 14(1), 87.
- 45) Drolet, M., Bénard, É., Pérez, N., Brisson, M., Ali, H., Boily, M.-C., ... & Callander, D. (2019). Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 394(10197), 497-509.
- 46) Luostarinen, T., Apter, D., Dillner, J., Eriksson, T., Harjula, K., Natunen, K., Paavonen, J., Pukkala, E., & Lehtinen, M. (2018). Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *International Journal of Cancer*, 142(10), 2186–2187.
- 47) Fischer, S., Bettstetter, M., Becher, A., Lessel, M., Bank, C., Krams, M., Becker, I., Hartmann, A., Jagla, W., & Gaumann, A. (2016). Shift in prevalence of HPV types in cervical cytology specimens in the era of HPV vaccination. *Oncology Letters*, 12(1), 601-610.
- 48) Jaura, E. A., Garland, S.M., Paavonen, J., Ferris, D.G., Perez, G., Ault, K. A., Huh, W. K., Sings, H. L., James, M. K., & Haupt, R. M. (2012). Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*, 344, e1401, 7.
- 49) Kang, W. D., Choi, H. S., & Kim, S. M. (2013). Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? *Gynecologic Oncology*, 130(2), 264-268.
- 50) Ghelardi, A., Parazzini, F., Martella, F., Pieralli, A., Bay, P., Tonetti, A., Svelato, A., Bertacca, G., Lombard, S., & Jaura, E. A. (2018). SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecologic Oncology*, 151(2), 229-234.
- 51) AG Infektiologie und Infektimunologie (AGII) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). (2008). Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale
https://www.zervita.de/gfx_content/Dokumente/DGGG_Leitlinie_2008.pdf, zuletzt aufgerufen am 20.01.2020.
- 52) Soergel, P., & Hillemanns, P. (2011). Die Versorgung von Zervixdysplasien mittels Konisationen in Deutschland. *Frauenarzt*, 52, 210-215.
- 53) Grimm, C., Brammen, L., Sliutz, G., Weigert, M., Sevelde, P., Pils, S., Reinthaller, A., & Polterauer, S. (2013). Impact of conization type on the resected cone volume: results of a retrospective multi-center study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 288(5), 1081-1086.

- 54) Fanning, J., & Padratz, J. (2002). Cold knife conization vs. LEEP. Are they the same procedure? *The Journal of Reproductive Medicine*, 47(1), 33-35.
- 55) Miroshnichenko, G. G., Parva, M., Holtz, D. O., Klemens, J. A., & Dunton, C. J. (2009). Interpretability of Excisional Biopsies of the Cervix: Cone Biopsy and Loop Excision. *Journal of lower genital tract disease*, 13(1), 10-12.
- 56) Brun, J. L., Youbi, A., & Hocké, C. (2002). Complications, sequellae and outcome of cervical conizations: evaluation of three surgical technics, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 31(6), 558-564.
- 57) Cooper, D. B., & Menefee, G. W. (2019). Conization of Cervix. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441845/>, zuletzt aufgerufen am 15.12.2019.
- 58) Klaritsch, P., Reich, O., Giuliani, A., Tamussino, K., Haas, J., & Winter, R. (2006). Delivery outcome after cold-knife conization of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology*, 103(2), 604-607.
- 59) Nam, K. H., Kwon, J. Y., Kim, Y.-H., & Park, Y.-W. (2010). Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage. *Journal of Gynecologic Oncology*, 21(4), 225.
- 60) World Health Organization. (2014). WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ: cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization. World Health Organization: Geneva.
- 61) Wright, T. C., Gagnon, S., Richart, R. M., & Ferenczy, A. (1992). Treatment of cervical intraepithelial neoplasia using the loop electrosurgical excision procedure. *Obstetrics & Gynecology*, 79(2), 173-178.
- 62) Hillemanns, P., Kimmig, R., Dannecker, C., Noorzai, T., Diebold, J., Thaler, C. J., & Hepp H. (2000). LEEP versus cold knife conization for treatment of cervical intraepithelial neoplasias. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 122(1), 35-42.
- 63) Jiang, Y., Chen, C., & Li, L. (2017). Comparison of Cold-Knife Conization versus Loop Electrosurgical Excision for Cervical Adenocarcinoma In Situ (ACIS): A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 12(1), e0170587, 1-12.
- 64) Li, L., Chen, C.-X., & Jiang, Y.-M. (2016). Meta-analysis of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. *OncoTargets and Therapy*, Volume 9, 3907-3915.
- 65) Munro, A., Leung, Y., Spilsbury, K., Stewart, C. J., Semmens, J., Codde, J., Williams, V., O'Leary, P., Steel, N., & Cohen, P. (2015). Comparison of cold knife cone biopsy and loop electrosurgical excision procedure in the management of cervical adenocarcinoma in situ: What is the gold standard? *Gynecologic Oncology*, 137(2), 258-263.
- 66) Latif, N. A., Neubauer, N. L., Helenowski, I. B., & Lurain, J. R. (2015). Management of Adenocarcinoma In Situ of the Uterine Cervix. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 19(2), 97-102.

- 67) Liu, Y., Qiu, H. fan, Tang, Y., Chen, J., & Lv, J. (2014). Pregnancy Outcome after the Treatment of Loop Electrosurgical Excision Procedure or Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 77(4), 240-244.
- 68) Guo, H. J., Guo, R. X., & Liu, Y. L. (2013). Effects of loop electrosurgical excision procedure or cold knife conization on pregnancy outcomes. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 34(1), 79-82.
- 69) Wunsch M. (2004). Eingriffe an der Zervix, in *OP-Manual Gynäkologie und Geburtshilfe*, (Uhl, B., (Hrsg.)), Thieme, Stuttgart, S142-146.
- 70) Schwarz, T. F. (2013). CIN2-3-Läsionen nach LEEP: HPV-Impfung vermindert Rezidivrate. *Gynäkologie + Geburtshilfe*, 18(4), 20–20.
- 71) March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. (2012). *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. (CP Howson, MV Kinney, JE Lawn, (eds.)). World Health Organization, Geneva, 20.
- 72) Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A.-B., Narwal, R., Adler, A., Vera Garcia, C., Rohde, S., Say, L., & Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*, 379(9832), 2162-2172.
- 73) Liu, L., Johnson, H. L., Cousens, S., Perin, J., Scott, S., Lawn, J. E., Rudan, I., Campbell, H., Cibulskis, R., Li, M., Mathers, C., & Black, R. E. (2012). Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet*, 379(9832), 2151-2161.
- 74) http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/2010_pretermbirthsper100births.pdf, zuletzt aufgerufen am 15.01.2020.
- 75) Zeitlin, J., Szamotulska, K., Drewniak, N., Mohangoo, A., Chalmers, J., Sakkeus, L., Irgens, L., Gatt, M., Gissler, M., & Blondel, B. (2013). Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 120(11), 1356-1365.
- 76) <http://www.sqg.de/sqg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2012/AQUA-Qualitaetsreport-2012.pdf>, zuletzt aufgerufen am 20.01.2020.
- 77) AQUA - Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. (2015) *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014 - 16/1 Geburtshilfe-Qualitätsindikatoren*. https://sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GEBH_2014.pdf, zuletzt aufgerufen am 20.01.2020
- 78) IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. (2017). *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016 – Geburtshilfe – Qualitätsindikatoren*. https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2016_BUAW_V02_2017-07-12.pdf, zuletzt aufgerufen am 20.01.2020.

- 79) Kirschner, W., Halle, H., & Pogonke, M.-A. (2009). Kosten der Früh- und Nichtfrühgeburten und die Effektivität und Effizienz von Präventionsprogrammen am Beispiel von BabyCareEine Schätzung auf der Grundlage der DRG unter Berücksichtigung der Primäraufnahmen in der Neonatologie. *Prävention und Gesundheitsförderung*, 4(1), 41-50.
- 80) Poets, C. F., Wallwiener, D., & Vetter, K. (2012). Risks associated with delivering infants 2 to 6 weeks before term - a review of recent data. *Deutsches Ärzteblatt International*, 109(43), 721-726.
- 81) Cheng, Y. W., Kaima, A. J., Bruckner, T. A., Halloran, D. R., & Caughey A. B. (2011). Perinatal morbidity associated with late preterm deliveries compared to deliveries between 37–40 weeks. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 118(12), 1446-1454.
- 82) Engle, W. A., Tomashek, K. M., & Wallman, C. (2007). "Late-Preterm" Infants: A Population at Risk. *Pediatrics*, 120(6), 1390-1401.
- 83) Leone, A., Ersfeld, P., Adams, M., Meyer Schiffer, P., Bucher, H., & Arlettaz, R. (2011). Neonatal morbidity in singleton late preterm infants compared with full-term infants. *Acta Paediatrica*, 101(1), e6-e10.
- 84) MacKay, D. F., Smith, G. C., Dobbie, R., & Pell, J. P. (2010). Gestational age at delivery and special educational need: retrospective cohort study of 407,503 schoolchildren. *PLOS Medicine*, 7(6), e1000289, 1-10.
- 85) Van Baar, A. L., Vermaas, J., Knots, E., de Kleine, M. J. K., & Soons, P. (2009). Functioning at School Age of Moderately Preterm Children Born at 32 to 36 Weeks' Gestational Age. *Pediatrics*, 124(1), 251-257.
- 86) Singer, D. (2012). Langzeitüberleben von Frühgeborenen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 55(4), 568-575.
- 87) Weber, S. (2017). Die drohende Frühgeburt, in *Basics – Gynäkologie und Geburtshilfe* (Weber, S. (Hrsg.)), 6. Auflage, Elsevier, München, S120.
- 88) Laopaiboon, M., Lumbiganon, P., Intarut, N., Mori, R., Ganchimeg, T., Vogel, J. P., Souza, J. P., & Gülmezoglu, A. M. (2014). Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 121, 49-56.
- 89) Hsieh, T.-T., Liou, J.-D., Hsu, J.-J., Lo, L.-M., Chen, S.-F., & Hung, T.-H. (2010). Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes in an Asian population. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 148(1), 21-26.
- 90) Kenny, L. C., Lavender, T., McNamee, R., O'Neill, S. M., Mills, T., & Khashan, A. S. (2013). Advanced Maternal Age and Adverse Pregnancy Outcome: Evidence from a Large Contemporary Cohort. *PLoS ONE*, 8(2), e56583, 1-9.

- 91) Kang, G., Lim, J., Kale, A., & Lee, L. (2015). Adverse effects of young maternal age on neonatal outcomes. *Singapore Medical Journal*, 56(03), 157-163.
- 92) <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mutteralter.html>, zuletzt aufgerufen am 22.11.2019.
- 93) https://www.destatis.de/DE/Methoden/WISTA-Wirtschaft-und-Statistik/2012/02/geburtenfolge-geburtensabstand-022012.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt aufgerufen am 22.11.2019.
- 94) Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*, 371(9606), 75-84.
- 95) Sharashova, E. E., Anda, E. E., & Grijibovski, A. M. (2014). Early pregnancy body mass index and spontaneous preterm birth in Northwest Russia: a registry-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 14(1), 1-8.
- 96) Kalk, P., Guthmann, F., Krause, K., Relle, K., Godes, M., Gossing, G., Halle, H., Wauer, R., & Hocher, B., (2009). Impact of maternal body mass index on neonatal outcome, *European Journal of Medical Research*, 14, 216-222.
- 97) Girsan, A., Mayo, J., Carmichael, S., Phibbs, C., Shachar, B., Stevenson, D. K., Lyell, D. J., Shaw, G. M., & Gould, J. B. (2016). Women's prepregnancy underweight as a risk factor for preterm birth: a retrospective study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 123(12), 2001-2007.
- 98) Lynch, A. M., Hart, J. E., Agwu, O. C., Fisher, B. M., West, N. A., & Gibbs, R. S. (2014). Association of extremes of prepregnancy BMI with the clinical presentations of preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210(5), 428.e1-428.e9.
- 99) Weichert, A., Weichert, T. M., Bergmann, R. L., Henrich, W., Kalache, K. D., Richter, R., Neymeyer, J., & Bergman, K. E. (2015). Einflussfaktoren auf die Frühgeburt in Deutschland – Analyse der für Deutschland repräsentativen KiGGS-Daten, *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 75, 1-9.
- 100) Newnham, J. P., Dickinson, J. E., Hart, R. J., Pennell, C. E., Arrese, C. A., & Keelan, J. A. (2014). Strategies to Prevent Preterm Birth. *Frontiers in Immunology*, 5, (584), 1-12.
- 101) Mohsin, M., & Jalaludin, B. (2008). Influence of previous pregnancy outcomes and continued smoking on subsequent pregnancy outcomes: an exploratory study in Australia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 115(11), 1428-1435.
- 102) Kolas, T., Nakling, J., & Salvesen, K. Å. (2000). Smoking during pregnancy increases the risk of preterm births among parous women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 79(8), 644-648.
- 103) Ko, T.-J., Tsai, L.-Y., Chu, L.-C., Yeh, S.-J., Leung, C., Chen, C.-Y., Chou, H. C., Tsao, P. N., Chen, P. C., & Hsieh, W.-S. (2014). Parental Smoking During Pregnancy and Its Association with Low Birth Weight, Small for Gestational Age, and Preterm Birth Offspring: A Birth Cohort Study. *Pediatrics & Neonatology*, 55(1), 20-27.

- 104) Flower, A., Shawe, J., Stephenson, J., & Doyle, P. (2013). Pregnancy planning, smoking behaviour during pregnancy, and neonatal outcome: UK millennium cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 13(238), 1-7.
- 105) Requejo, J. H., & Merialdi, M. (2010). The global impact of preterm birth, in *Preterm Birth: Prevention and Management* (Berghella, V., (ed.)), Blackwell Publishing Ltd., Chichester, S1-7.
- 106) Bhattacharya, S., Lowit, A., Bhattacharya, S., Raja, E. A., Lee, A. J., Mahmood, T., & Templeton, A. (2012). Reproductive outcomes following induced abortion: a national register-based cohort study in Scotland. *BMJ Open*, 2(4), e000911, 1-11.
- 107) Makhoul, M. A., Clifton, R. G., Roberts, J. M., Myatt, L., Hauth, J. C., Leveno, K. J., Varner, M. W., Thorp, J. M., Mercer, B. M., Peaceman, A. M., Ramin, S. M., Iams, J. D., Sciscione, A., Tolosa, J. E., & Sorokin, Y. (2013). Adverse Pregnancy Outcomes among Women with Prior Spontaneous or Induced Abortions. *American Journal of Perinatology*, 31(9), 765-772.
- 108) Lamont, R. F. (2003). Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 110, 71-75.
- 109) Thorp, J. M., Dole, N., Herring, A. H., McDonald, T. L., Eucker, B., Savitz, D. A., & Kaczor, D. (2008). Alteration in vaginal microflora, douching prior to pregnancy, and preterm birth. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 22(6), 530-537.
- 110) Romero, R., Gomez, R., Chaiworapongsa, T., Conoscenti, G., Cheol Kim, J., & Mee Kim, Y. (2001). The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 15(s2), 41-56.
- 111) Jeffcoat, M., Parry, S., Sammel, M., Clothier, B., Catlin, A., & Macones, G. (2010). Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 118(2), 250-256.
- 112) Fanaroff, A. A. (2007). Treatment of Periodontal Disease and the Risk of Preterm Birth. *Yearbook of Neonatal and Perinatal Medicine*, 2007, 27-28.
- 113) Niederman, R. (2010). Periodontal treatment did not prevent complications of pregnancy. *Evidence-Based Dentistry*, 11(1), 18-19.
- 114) Madianos, P. N., Bobetsis, Y. A., & Offenbacher, S. (2013). Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *Journal of Periodontology*, 84(4-s), S170-S180.
- 115) Stein, W., Hawighorst, T., & Emons, G. (2010). Zervixinsuffizienz. *Frauenheilkunde up2date* 2010, 4(6), 399-411.
- 116) Schneider, & H., Spätling, L. (2006). Frühgeburt: pränatale und intrapartale Aspekte, in *Die Geburtshilfe* (Schneider, H., Husslein, P.-W., Schneider, K.T.M. (Hrsg.)), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S478-481.

- 117) Fischer, R. L., Sveinbjornsson, G., & Hansen, C. (2010). Cervical sonography in pregnant women with a prior cone biopsy or loop electrosurgical excision procedure. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 36(5), 613-617.
- 118) Alfirevic, Z., Stampalija, T., Roberts, D., & Jorgensen, A. L. (2012). Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6.
- 119) Berghella, V., Rafael, T. J., Szychowski, J. M., Rust, O. A., & Owen, J. (2011). Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 117, 663-671.
- 120) Miyakoshi, K., Itakura, A., Abe, T., Kondoh, E., Terao, Y., Tabata, T., Hamada, H., Tanaka, K., Tanaka, M., Kanayama, N., & Takeda, S. (2019). Risk of preterm birth after the excisional surgery for cervical lesions: a propensity-score matching study in Japan. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1-7.
- 121) Shin, M.-Y., Seo, E.-S., Choi, S.-J., Oh, S.-Y., Kim, B.-G., Bae, D.-S., Kim, J.-H., & Roh, C.-R. (2010). The role of prophylactic cerclage in preventing preterm delivery after electrosurgical conization. *Journal of Gynecologic Oncology*, 21(4), 230-236.
- 122) Rafaeli-Yehudai, T., Kessous, R., Aricha-Tamir, B., Sheiner, E., Erez, O., Meirovitz, M., Mazor, M., & Weintraub, A. Y. (2014). The effect of cervical cerclage on pregnancy outcomes in women following conization. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27(15), 1594-1597.
- 123) Cho, G. J., Ouh, Y.-T., Kim, L. Y., Lee, T.-S., Park, G. U., Ahn, K. H., Hong, S. C., Oh, M. J., & Kim, H.-J. (2018). Cerclage is associated with the increased risk of preterm birth in women who had cervical conization. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1), 277, 1-5.
- 124) Sosa, C., Althabe, F., Belizán, J. M., & Bergel, E. (2004). Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1.
- 125) McCall, C. A., Grimes, D. A., & Lyerly, A. D. (2013). "Therapeutic" bed rest in pregnancy: unethical and unsupported by data. *Obstetrics & Gynecology*, 121(6), 1305-1308.
- 126) Maloni, J. A. (2011). Lack of evidence for prescription of antepartum bed rest. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*, 6(4), 385-393.
- 127) Sadler, L., Saftlas, A., Wang, W., Exeter, M., Whittaker, J., & McCowan, L. (2004). Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *Journal of the American Medical Association*, 291(17), 2100-2106.
- 128) Kainer, F., & Rath, W. (2010). Pathologie der Spätschwangerschaft (Pathologie des Schwangerschaftsverlaufes) (II), in *Geburtshilfe und Perinatalmedizin* (Rath, W. (Hrsg.)), Thieme, Stuttgart, S526-528.
- 129) Flemmer, A. W. (2017). Lungenreifeinduktion, in *Fehlgeburten Totgeburten Frühgeburten* (Toth, B. (Hrsg.)), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S271-274.

- 130) Jung, H. (1990). Tokolyse und Betamimetika, in Tokolyse und Betamimetika (Jung, H., Hermer, M. (Hrsg.)), Steinkopff Verlag Darmstadt, S1-6.
- 131) Von Wolff, M., Stute, P. (2013). Habituellem Frühabort, in Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin: Das Praxisbuch (Von Wolff, M., Stute, P. (Hrsg.)), Schattauer GmbH Stuttgart, S401-408.
- 132) Lasch, L., & Fillenberg, S. (2017) Gestörte Frühschwangerschaft, in Basiswissen Gynäkologie und Geburtshilfe (Lasch, L., Fillenberg, S. (Hrsg.)), Springer-Verlag GmbH, S176-179.
- 133) Goddijn, M., Leschot, N.J. (2000). Genetic aspects of miscarriage. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 14(5), 855-865.
- 134) Maconochie, N., Doyle, P., Prior, S., & Simmons, R. (2007). Risk factors for first trimester miscarriage-results from a UK-population-based case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 114(2), 170–186.
- 135) Andersen, A.-M. N. (2000). Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*, 320(7251), 1708–1712.
- 136) Belloni, A., Chernozhukov, V., & Hansen, V. (2014). Inference on Treatment Effects after Selection among High-Dimensional Controls. *The Review of Economic Studies*, 81(2), 608-650.
- 137) Tibshirani, R. (1996). Regression Shrinkage and Selection Via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 58(1), 267-288.
- 138) Phadnis, S., Atilade, A., Young, M., Evans, H., & Walker, P. (2010). The volume perspective: a comparison of two excisional treatments for cervical intraepithelial neoplasia (laser versus LLETZ). *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 117(5), 615-619.
- 139) Hillemanns, P. (2014). Vorsorge/Onkologie. Ist eine HPV-Impfung auch nach einer Konisation sinnvoll? *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 74(08), 710-711.
- 140) Nam, K., Ryu, A., Jeon, S., Kim, J., Kwak, J., & Park, B. (2015). Clinical Significance of a Negative Loop Electrosurgical Excision Procedure Biopsy in Patients With Biopsy-Confirmed High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 19(2), 103-109.
- 141) Witt, B. L., Factor, R. E., Jarboe, E. A., & Layfield, L. J. (2012). Negative loop electrosurgical cone biopsy finding following a biopsy diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesion: frequency and clinical significance. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 136(10), 1259-1261.
- 142) Noothong, S., Inthasorn, P., & Warnnissorn, M. (2017). Pathological discrepancy between colposcopic directed cervical biopsy and Loop Electrosurgical-Excision Procedures (LEEPs) in patients with biopsies proven high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 56(5), 628-631.

- 143) Livasy, C. A., Moore, D. T., & Van Le, L. (2004). The Clinical Significance of a Negative Loop Electrosurgical Cone Biopsy for High-Grade Dysplasia. *Obstetrics & Gynecology*, 104(2), 250-254.
- 144) Maina, G., Ribaldone, R., Danese, S., Lombardo, V., Cavagnetto, C., Plazzotta, C., & Surico, D. (2019). Obstetric outcomes in patients who have undergone excisional treatment for high-grade cervical squamous intra-epithelial neoplasia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 236, 210-213.
- 145) Heinonen, A., Gissler, M., Riska, A., Paavonen, J., Tapper, A.-M., & Jakobsson, M. (2013). Loop Electrosurgical Excision Procedure and the Risk for Preterm Delivery. *Obstetrics & Gynecology*, 121(5), 1063-1068.
- 146) Bruinsma, F., & Quinn, M. (2011). The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 118(9), 1031-1041.
- 147) Zhuang, H., Hong, S., Zheng, L., Zhang, L., Zhuang, X., Wei, H., & Yang, Y. (2018). Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1-8.
- 148) Crane, J. (2003). Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*, 102(5), 1058-1062.
- 149) Kyrgiou, M., Athanasiou, A., Paraskevaidi, M., Mitra, A., Kalliala, I., Martin-Hirsch, P., Arbyn, M., Bennett, P., & Paraskevaidis, E. (2016). Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, i3633, 1-15.
- 150) Simoens, C., Goffin, F., Simon, P., Barlow, P., Antoine, J., Foidart, J.-M., & Arbyn, M. (2012). Adverse obstetrical outcomes after treatment of precancerous cervical lesions: a Belgian multicentre study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 119(10), 1247-1255.
- 151) Sjøborg, D. K., Vistad, I., Myhr, S. S., Svenningsen, R., Herzog, C., Kloster-Jensen, A., Nygard, G., Hole, S., & Tanbo, T. (2007). Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 86(4), 423-428.
- 152) Van Hentenryck, M., Noel, J. C., & Simon, P. (2012). Obstetric and neonatal outcome after surgical treatment of cervical dysplasia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 162(1), 16-20.
- 153) Ørtoft, G., Henriksen, T., Hansen, E., & Petersen, L. (2009). After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 117(3), 258-267.
- 154) Werner, C. L., Lo, J. Y., Heffernan, T., Griffith, W. F., McIntire, D. D., & Leveno, K. J. (2010). Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. *Obstetric & Gynecology*, 115(3), 605-608.

- 155) Acharya, G., Kjeldberg, I., Hansen, S. M., Sørheim, N., Jacobsen, B. K., & Maltau, J. M. (2005). Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 272(2), 109-112.
- 156) Wittmaack, A., Dudley, D., & Boyle, A. (2019). Maternal History of Cervical Surgery and Preterm Delivery: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Women's Health*, 28(11), 1538-1542.
- 157) Jančar, N., Mihevc Ponikvar, B., & Tomšič, S. (2016). Cold-knife conisation and large loop excision of transformation zone significantly increase the risk for spontaneous preterm birth: a population-based cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 203, 245-249.
- 158) Van Velthoven, K., Poppe, W., Verschuere, H., & Arbyn, M. (2017). Pregnancy outcome after cervical conisation: A 2nd retrospective cohort study in the Leuven University Hospital. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 216, 224-231.
- 159) Brie, C., Turck, M., Cheret, A., Morello, R., Benoist, G., & Dreyfus, M. (2016). Étude cas-témoin des conséquences obstétricales de la conisation. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 45(2), 192-197.
- 160) Bjørge, T., Skare, G. B., Bjørge, L., Tropé, A., & Lönnberg, S. (2016). Adverse Pregnancy Outcomes After Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*, 128(6), 1265-1273.
- 161) Kirn, V., Geiger, P., Riedel, C., Bergauer, F., Friese, K., Kainer, F., & Knabl, J. (2014). Cervical conisation and the risk of preterm delivery: a retrospective matched pair analysis of a German cohort. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 291(3), 599-603.
- 162) Conner, S. N., Frey, H. A., Cahill, A. G., Macones, G. A., Colditz, G. A., & Tuuli, M. G. (2014). Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 123(4), 752-761.
- 163) Guo, H. J., Guo, R. X., & Liu, Y. L. (2013). Effects of loop electrosurgical excision procedure or cold knife conization on pregnancy outcomes. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 34(1), 79-82.
- 164) Frega, A., Sesti, F., De Sanctis, L., Pacchiarotti, A., Votano, S., Biamonti, A., Sopracordevole, F., Scirpa, P., Catalano, A., Caserta, D., Gentile, M., Schimberni, M., & Moscarini, M. (2013). Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 122(2), 145-149.
- 165) Macones, G. A., Cahill, A., Stamilio, D., Roehl, K., & Odibo, A. (2012). 478: Does LEEP specimen size influence the risk of preterm birth? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(1), S218.

- 166) Armarnik, S., Sheiner, E., Piura, B., Meirovitz, M., Zlotnik, A., & Levy, A. (2011). Obstetric outcome following cervical conization. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283(4), 765-769.
- 167) Lima, A. F., Francisco, C., Júlio, C., Paula, T., Vitorino, A., & Borrego, J. (2011). Obstetric Outcomes After Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 15(4), 276-279.
- 168) van de Vijver, A., Poppe, W., Verguts, J., & Arbyn, M. (2010). Pregnancy outcome after cervical conisation: a retrospective cohort study in the Leuven University Hospital. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 117, 268-273.
- 169) Jakobsson, M., Gissler, M., Paavonen, J., & Tapper, A.-M. (2009). Loop Electrosurgical Excision Procedure and the Risk for Preterm Birth. *Obstetrics & Gynecology*, 114(3), 504-510.
- 170) Shanbhag, S., Clark, H., Timmaraju, V., Bhattacharya, S., & Cruickshank, M. (2009). Pregnancy Outcome After Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*, 114(4), 727-735.
- 171) Albrechtsen, S., Rasmussen, S., Thoresen, S., Irgens, L. M., & Iversen, O. E. (2009). Pregnancy Outcome in Women Before and After Cervical Conisation: Population-Based Cohort Study. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 64(2), 77-78.
- 172) Bruinsma, F., Lumley, J., Tan, J., & Quinn, M. (2007). Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 114(1), 70-80.
- 173) Samson, S.-L. A., Bentley, J. R., Fahey, T. J., McKay, D. J., & Gill, G. H. (2005). The Effect of Loop Electrosurgical Excision Procedure on Future Pregnancy Outcome. *Obstetrics & Gynecology*, 105(2), 325-332.
- 174) Raio, L., Ghezzi, F., Di Naro, E., Gomez, R., & Lüscher, K. P. (1997). Duration of Pregnancy After Carbon Dioxide Laser Conization of the Cervix: Influence of Cone Height. *Obstetrics & Gynecology*, 90(6), 978-982.
- 175) Kasum, M., & Kuvacic, I. (1991). Pregnancy outcome after conization. *Jugosl Ginekol Perinatol*, 31(1-2), 31-34.
- 176) United Nations Children's Fund (UNICEF), World Health Organization. (2019). UNICEF-WHO Low birthweight estimates: Levels and trends 2000–2015. Geneva: World Health Organization.
- 177) McCormick, M. C. (1985). The Contribution of Low Birth Weight to Infant Mortality and Childhood Morbidity. *New England Journal of Medicine*, 312(2), 82-90.
- 178) Watkins, W. J., Kotecha, S. J., & Kotecha, S. (2016). All-Cause Mortality of Low Birthweight Infants in Infancy, Childhood, and Adolescence: Population Study of England and Wales. *PLOS Medicine*, 13(5), e1002018, 1-19.

- 179) https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2018/09/PD18_349_231.html, zuletzt aufgerufen am 20.01.2020.
- 180) Aleman, J. M., Arlien, F., & Tjalma, W. A. A. (2016). The impact of conisation on pregnancy outcome. *European journal of gynaecological oncology*, 37(6), 786-791.
- 181) Frey, H. A., Stout, M. J., Odibo, A. O., Stamilio, D. M., Cahill, A. G., Roehl, K. A., & Macones, G. A. (2013). Risk of Cesarean Delivery After Loop Electrosurgical Excision Procedure. *Obstetrics & Gynecology*, 121(1), 39-45.
- 182) Tan, L., Pepra, E., & Haloob, R. (2004). The outcome of pregnancy after large loop excision of the transformation zone of the cervix. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 24(1), 25-27.
- 183) Cruickshank, M. E., Flannelly, G., Campbell, D. M., & Kitchener, H. C. (1995). Fertility and pregnancy outcome following large loop excision of the cervical transformation zone. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 102(6), 467-470.
- 184) Hopp, H., Dudenhausen, J., Hösli, I., Kainer, F., Ulsenheimer, K., & Vetter, K. (2012). S1-Leitlinie: Vaginal-operative Entbindungen, Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, S4.
- 185) Wiik, J., Sengpiel, V., Kyrgiou, M., Nilsson, S., Mitra, A., Tanbo, T., Monceyron Jonassen, C., Møller Tannæs, T., & Sjøborg, K. (2019). Cervical microbiota in women with cervical intra-epithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study. *BMC Women's Health*, 19(1), 30, 1-9.
- 186) Zhang, H., Lu, J., Lu, Y., Cai, Q., Liu, H., & Xu, C. (2018). Cervical microbiome is altered in cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure in china. *Scientific Reports*, 8(14923), 1-8.
- 187) Saftlas, A. F., Spracklen, C. N., Ryckman, K. K., Stockdale, C. K., Penrose, K., Ault, K., Rubenstein, L. M., & Pinto, L. A. (2015). Influence of a loop electrosurgical excision procedure (LEEP) on levels of cytokines in cervical secretions. *Journal of Reproductive Immunology*, 109, 74-83.
- 188) Frega, A., Santomauro, M., Sesti, F., Di Giuseppe, J., Colombrino, C., Marziani, R., Catalano, A., Pavone, M., Leone, C., Mallozzi, M., D'Adamo, E., Ciavattini, A., & Caserta, D. (2018). Preterm birth after loop electrosurgical excision procedure (LEEP): how cone features and microbiota could influence the pregnancy outcome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22(20), 7039-7044.
- 189) Han, L., Taub, R., & Jensen, J. T. (2017). Cervical mucus and contraception: what we know and what we don't. *Contraception*, 96(5), 310-321.
- 190) Stout, M., Frey, H., Tuuli, M., Cahill, A., Odibo, A., Roehl, K., & Macones, G. (2014). Loop electrosurgical excision procedure and risk of vaginal infections during pregnancy: an observational study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122(4), 545-551.

- 191) Schummers, L., Hutcheon, J. A., Hernandez-Diaz, S., Williams, P. L., Hacker, M. R., VanderWeele, T. J., & Norman, W. V. (2018). Association of Short Interpregnancy Interval With Pregnancy Outcomes According to Maternal Age. *JAMA Internal Medicine*, 178(12), 1661-1670.
- 192) De Weger, F. J., Hukkelhoven, C. W. P. M., Serroyen, J., te Velde, E. R., & Smits, L. J. M. (2011). Advanced maternal age, short interpregnancy interval, and perinatal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 204(5), 421.e1-421.e9.
- 193) Himes, K. P., & Simhan, H. N. (2007). Time From Cervical Conization to Pregnancy and Preterm Birth. *Obstetrics & Gynecology*, 109(2, Part 1), 314-319.
- 194) Ciavattini, A., Clemente, N., Delli Carpini, G., Gentili, C., Di Giuseppe, J., Barbadoro, P., Prospero, E., & Liverani, C. A. (2015). Loop electrosurgical excision procedure and risk of miscarriage. *Fertility and Sterility*, 103(4), 1043-1048.
- 195) Conner, S. N., Cahill, A. G., Tuuli, M. G., Stamilio, D. M., Odibo, A. O., Roehl, K. A., & Macones, G. A. (2013). Interval From Loop Electrosurgical Excision Procedure to Pregnancy and Pregnancy Outcomes. *Obstetrics & Gynecology*, 122(6), 1154-1159.
- 196) Berghella, V., Pereira, L., Gariepy, A., & Simonazzi, G. (2004). Prior cone biopsy: Prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(4), 1393-1397.
- 197) Liverani, C. A., Di Giuseppe, J., Clemente, N., Delli Carpini, G., Monti, E., Fanetti, F., Bolis, G., & Ciavattini, A. (2016). Length but not transverse diameter of the excision specimen for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2–3) is a predictor of pregnancy outcome. *European Journal of Cancer Prevention*, 25(5), 416-422.
- 198) Leiman, G., Harrison, N. A., & Rubin, A. (1980). Pregnancy following conization of the cervix: Complications related to cone size. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 136(1), 14-18.
- 199) Berretta, R., Gizzo, S., Dall'Asta, A., Mazzone, E., Monica, M., Franchi, L., Peri, F., Patrelli, T. S., & Bacchi Modena, A. (2013). Risk of Preterm Delivery Associated with Prior Treatment of Cervical Precancerous Lesion according to the Depth of the Cone. *Disease Markers*, 35, 721-726.
- 200) Kyrgiou, M., Valasoulis, G., Stasinou, S.-M., Founta, C., Athanasiou, A., Bennett, P., & Paraskevadis, E. (2014). Proportion of cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 128(2), 141-147.
- 201) Lee, J. E., Lee, S., Lee, H., Song, Y.-M., Lee, K., Han, M. J., Sung, J., & Ko, G. (2013). Association of the Vaginal Microbiota with Human Papillomavirus Infection in a Korean Twin Cohort. *PLoS ONE*, 8(5), e63514, 1-9.
- 202) Wilcox, A. J., Weinberg, C. R., O'Connor, J. F., Baird, D. D., Schlatterer, J. P., Canfield, R. E., Armstrong, E. G., & Nisula, B. C. (1988). Incidence of Early Loss of Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 319(4), 189-194.

- 203) Knudsen, U. B., Hansen, V., Juul, S., & Secher, N. J. (1991). Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 39(1), 31-36.
- 204) Von Wolff, M., & Stute, P. (2013). Kapitel 37: Habituelles Frühabort, in *Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin: Das Praxisbuch* (Von Wolff, M., Stute, P. (Hrsg.)), Verlag Schattauer, Stuttgart, S401.
- 205) Kalliala, I., Anttila, A., Nieminen, P., Halttunen, M., & Dyba, T. (2014). Pregnancy incidence and outcome before and after cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study. *Cancer Medicine*, 3(6), 1512-1516.
- 206) Khalid, S., Dimitriou, E., Conroy, R., Paraskevidis, E., Kyrgiou, M., Harrity, C., Arbyn, M., & Prendiville, W. (2012). The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 119(6), 685-691.
- 207) Magnus, M. C., Wilcox, A. J., Morken, N.-H., Weinberg, C. R., & Håberg, S. E. (2019). Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*, 364, I869.
- 208) Kyrgiou, M., Mitra, A., Arbyn, M., Stasinou, S. M., Martin-Hirsch, P., Bennett, P., & Paraskevidis, E. (2014). Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 349(oct28 1), g6192, 1-17.
- 209) Arbyn, M., Ronco, G., Anttila, A., Meijer, C. J. L. M., Poljak, M., Ogilvie, G., Koliopoulos, G., Naucler, P., Sankaranarayanan, R., & Peto, J. (2012). Evidence Regarding Human Papillomavirus Testing in Secondary Prevention of Cervical Cancer. *Vaccine*, 30, F88-F99.
- 210) Castle, P. E., Kreimer, A. R., Wacholder, S., Wheeler, C. M., Koutsky, L. A., Rydzak, G., Buckman, D. W., Graubard, B., & Schiffman, M. (2009). Influence of loop electrosurgical excision procedure on subsequent acquisition of new human papillomavirus infections. *The Journal of Infectious Diseases*, 199(11), 1612-1620.
- 211) Munro, A., Codde, J., Spilsbury, K., Stewart, C. J. R., Steel, N., Leung, Y., Tan, J., Salfinger, S. G., Mohan, G., R., Semmens, J. B., & Cohen, P. A. (2017). Risk of persistent or recurrent neoplasia in conservatively treated women with cervical adenocarcinoma in situ with negative histological margins. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 96(4), 432-437.
- 212) Verguts, J., Bronselaer, B., Donders, G., Arbyn, M., Van Eldere, J., Drijkoningen, M., & Poppe, W. (2006). Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 113(11), 1303-1307.
- 213) Dungan, J. S. (2007). Human Papillomavirus Testing Following Loop Electrosurgical Excision Procedure Identifies Women at Risk for Posttreatment Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or 3 Disease. *Yearbook of Obstetrics, Gynecology and Women's Health*, 2007, 311-312.

- 214) Pires, M. A., Dias, M., Oliveira, C., & De Oliveira, H. M. (2000). Factors of recurrence of intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Acta Médica Portuguesa*, 13(5-6), 259-263.
- 215) Xi, L. F., Kiviat, N. B., Wheeler, C. M., Kreimer, A., Ho, J., & Koutsky, L. A. (2007). Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 after loop electrosurgical excision procedure associated with human papillomavirus type 16 variants. *The Journal of Infectious Diseases*, 195(9), 1340-1344.
- 216) Melnikow, J., McGahan, C., Sawaya, G. F., Ehlen, T., & Coldman, A. (2009). Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(10), 721-728.
- 217) Debarge, V. H., Collinet, P., Vinatier, D., Ego, A., Dewilde, A., Boman, F., & Leroy, J. (2003). Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecologic Oncology*, 90(3), 587-592.
- 218) Dos Santos Melli, P. P., Duarte, G., & Quintana, S. M. (2016). Multivariate analysis of risk factors for the persistence of high-grade squamous intraepithelial lesions following loop electrosurgical excision procedure. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 133(2), 234-237.
- 219) Gonzalez, D. I., Zahn, C. M., Retzliff, M. G., Moore, W. F., Kost, E. R., & Snyder, R. R. (2001). Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long-term follow-up. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 184(3), 315-321.
- 220) Lubrano, A., Medina, N., Benito, V., Arencibia, O., Falcón, J. M., Leon, L., Molina, J., & Falcón, O. (2012). Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2–CIN 3 in a single institution. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 161(1), 71-74.
- 221) Serati, M., Siesto, G., Carollo, S., Formenti, G., Riva, C., Cromi, A., & Ghezzi, F. (2012). Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 165(1), 86-90.
- 222) Malapati, R., Chaparala, S., & Cejtin, H. E. (2011). Factors Influencing Persistence or Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia After Loop Electrosurgical Excision Procedure. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 15(3), 177-179.
- 223) Tyler, L. N., Andrews, N., Parrish, R. S., Hazlett, L. J., & Korourian, S. (2007). Significance of margin and extent of dysplasia in loop electrosurgery excision procedure biopsies performed for high-grade squamous intraepithelial lesion in predicting persistent disease. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 131(4), 622-624.
- 224) Alonso, I., Torné, A., Puig-Tintoré, L. M., Esteve, R., Quinto, L., Campo, E., Pahisa, J., & Ordi, J. (2006). Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2–3. *Gynecologic Oncology*, 103(2), 631-636.

- 225) Jing, L., Dan, W., Zhunan, L., Ying, X., & Yi, C. (2018). Residual lesions in uterine specimens after loop electrosurgical excision procedure in patients with CIN. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 298(4), 805-812.
- 226) Leguevaque, P., Motton, S., Decharme, A., Soulé-Tholy, M., Escourrou, G., & Hoff, J. (2010). Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 36(11), 1073-1079.
- 227) Cuello, M. A., Espinosa, M. E., Orlandini, E. J., & Hwang, D. Y. (2018). The value of endocervical curettage during loop electrosurgical excision procedures in predicting persistent/recurrent preinvasive cervical disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 141(3), 337-343.
- 228) Cui, Y., Sangi-Haghpeykar, H., Patsner, B., Bump, J. M. M., Williams-Brown, M. Y., Binder, G. L., Masand, R.P., & Anderson, M. L. (2017). Prognostic value of endocervical sampling following loop excision of high grade intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology*, 144(3), 547-552.
- 229) Kietpeerakool, C., Khunamornpong, S., Srisomboon, J., Siriaunkgul, S., & Suprasert, P. (2007). Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: Is there any predictor for residual disease? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 33(5), 660-664.
- 230) Ramchandani, S. M., Houck, K. L., Hernandez, E., & Gaughan, J. P. (2007). Predicting persistent/recurrent disease in the cervix after excisional biopsy. *Medscape General Medicine*, 9(2), 24.
- 231) Brockmeyer, A. D., Wright, J. D., Gao, F., & Powell, M. A. (2005). Persistent and recurrent cervical dysplasia after loop electrosurgical excision procedure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192(5), 1379-1381.
- 232) Le, T., El-Sugi, R., Hicks-Boucher, W., Weberpals, J., & Faught, W. (2013). Loop electrosurgical excision procedure for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: How much excision is enough? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 33(6), 622–625.
- 233) Soutter, W. P., Sasieni, P., & Panoskaltsis, T. (2006). Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Cancer*, 118(8), 2048-2055.
- 234) Aerssens, A., Claeys, P., Beerens, E., Garcia, A., Weyers, S., Van Renterghem, L., Praet, M., Temmerman, M., Velasquez, R., & Cuvelier, C. A. (2009). Prediction of recurrent disease by cytology and HPV testing after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cytopathology*, 20(1), 27–35.
- 235) Kocken, M., Helmerhorst, T. J., Berkhof, J., Louwers, J. A., Nobbenhuis, M. A., Bais, A. G., Hogewoning, C. J., Zaal, A., Verheijen, R. H., Snijders, P. J., & Meijer, C. J. (2011). Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *The Lancet Oncology*, 12(5), 441–450.

6. Anhang

6.1 Anschreiben

Frau ...
Adresse



Dr. med. Anne Porn
Oberärztin
Düsseldorf, Dezember 2015

Direktorin der Frauenklinik:

Prof. Dr. T. Fehm
Sekretariat Frau Sanli
Telefon 0211 81-17501
Fax 0211 81-18483
direktion.frauenklinik@med.uni-duesseldorf.de

Stv. Direktor:
Prof. Dr. med. M. Fleisch

Leitende Oberärztin:
Prof. Dr. med. M. Hampf

Geschäftsführender Oberarzt:
PD Dr. med. E. Ruckhäberle

Oberärzte:
Dr. med. P. Balan
Dr. med. I. Beyer
Dr. med. G. Bizjak
Dr. med. P. Hepp
PD Dr. med. B. Karbowski
Prof. Dr. med. J. S. Krüssel
Dr. med. J. Lux
Dr. med. S. Mohrmann
Dr. med. A. Pom
Dr. med. A.-S. Vesper

**Ambulante Terminvergabe/
OP-Vorstellung**
Telefon 0211 81-16092

Befundabfrage
Allgemeine Ambulanz 0211 81-17524
Privatambulanz 0211 81-17531

**Rekonstruktive Gynäkologie und
Senologie**
Stv. Leiter: OA Dr. med. J. Hoffmann

Brustzentrum:
Kordinatorin:
Dr. med. S. Mohrmann
Stv. Leiter:
OA Dr. med. J. Hoffmann
Leitstelle/Terminvergabe 0211 81-16644
Sekretariat Brustzentrum: 0211 81-19090

**Konservative Gynäkologische
Onkologie**
Komm. Leiter:
PD Dr. med. E. Ruckhäberle
Sekretariat Frau Ejder 0211 81-08087

Studienzentrale 0211 81-17550

Mutter-Kind-Zentrum
Dr. med. P. Balan
Dr. med. G. Bizjak
Leitstelle Kreißaal 0211 81-19830
Pränatalmedizin 0211 81-17546

Reproduktionszentrum UniKID
Kordinator
Prof. Dr. med. J. S. Krüssel
Leitstelle 0211 81-04060

Webseiten der Frauenklinik
www.uniklinik-duesseldorf.de/frauenklinik

**Studie: Auswirkung der LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) auf
Fertilität, Schwangerschaftsverlauf sowie Frühgeburtlichkeit**

Sehr geehrte Frau ...,

die Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) führt zurzeit eine wissenschaftliche Untersuchung zu den Auswirkungen der LEEP-Konisation auf die Fruchtbarkeit und den Schwangerschafts- sowie Geburtenverlauf durch. Zudem untersucht die Studie, ob die LEEP-Konisation mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit einhergeht.

(Die LEEP-Konisation ist die Abtragung von verändertem Gewebe am Gebärmutterhals mittels einer elektronischen Schlinge.)

Es werden alle Frauen im gebärfähigen Alter kontaktiert, die seit 2009 eine LEEP-Konisation am Universitätsklinikum Düsseldorf erhalten haben, somit auch Sie.

Ziel der Studie ist es, das postoperative Risiko hinsichtlich einer eventuell geplanten Schwangerschaft besser einschätzen zu können. Somit sollen Patientinnen zukünftig vor einer geplanten Operation besser beraten werden. Zu diesem Zweck haben wir einen Fragebogen erstellt, der speziell die relevanten Themenbereiche erfragt.

Helfen Sie bitte mit, ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen!

Dafür bitten wir Sie, sich ca. 10 Minuten Zeit zu nehmen und den beiliegenden Fragebogen wahrheitsgetreu auszufüllen. Um Ihre Daten auswerten zu dürfen, bitten wir Sie zudem die ebenfalls beiliegende Einwilligungserklärung zum Datenschutz zu unterzeichnen. Bitte senden Sie beides baldmöglichst in dem frankierten Briefumschlag an folgende Adresse:

Dr. med. Anne Porn
Universitätsklinikum Düsseldorf
Frauenklinik
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Selbstverständlich werden Ihre Angaben absolut vertraulich behandelt, in

Zertifiziert
nach:



verschlüsselter Form gesammelt und anschließend statistisch ausgewertet.

Falls Sie noch Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Dr. med. Anne Porn:
per Post unter oben genannter Adresse, per Email unter Anne.Porn@med.uni-duesseldorf.de, oder
telefonisch unter 0211-8107594.

Wir bedanken uns sehr für Ihre Mithilfe.

Mit freundlichen Grüßen

Ihre



Dr. med. Anne Porn
(Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf)

Zertifiziert
nach:



6.2 Fragebogen

Studie: Auswirkung der LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) auf Fertilität, Schwangerschaftsverlauf sowie Frühgeburtlichkeit

Fragebogen

Bitte kreuzen Sie Zutreffendes wie folgt an: . Wenn Sie sich vertan haben, kreisen Sie bitte die richtige Antwort zusätzlich ein (zum Beispiel: ja nein).

Schwangerschaften nachdem Sie eine LEEP-Konisation am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) erhalten haben:

1. Waren Sie, nachdem Sie eine LEEP-Konisation in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf erhalten haben, schwanger?
 ja nein
2. Wenn Sie nicht schwanger waren, versuchen Sie seit dem Eingriff schwanger zu werden?
 ja nein nein, ich bin unfruchtbar

Falls Sie bis hierhin schon beide Fragen mit „nein“ beantwortet haben, gehen Sie bitte weiter zu Frage 16 auf Seite 5.

Falls Sie eine der oben gestellten Fragen mit „ja“ beantwortet haben, beantworten Sie bitte auch die folgenden Fragen:

Fruchtbarkeit nachdem Sie eine LEEP-Konisation am UKD erhalten haben:

3. Wenn Sie nicht schwanger waren, aber versuchen schwanger zu werden:
 - a. Wie lange versuchen Sie dies schon?
 länger als 3 Monate länger als 6 Monate länger als 9 Monate
 länger als 12 Monate länger als 18 Monate länger als 2 Jahre
 - b. Haben Sie Sterilitätsbehandlungen (z.B. In-vitro-Fertilisation, Hormonstimulation, ...) in Anspruch genommen?
 ja neinWenn ja, welche?

Wenn Sie nach dem Eingriff nicht schwanger waren, aber versuchen schwanger zu werden, gehen Sie nun bitte über zu Frage 11 auf Seite 4.

Wenn Sie nach der LEEP-Konisation schwanger waren, beantworten Sie bitte auch die folgenden Fragen:

4. Wenn Sie nach dem Eingriff schwanger waren:
(Die folgenden Fragen beziehen sich auf die erste Schwangerschaft nach dem Eingriff.)
 - a. Hatten Sie Schwierigkeiten schwanger zu werden?
 ja nein

c. Geburtsmodus:

- Spontangeburt/natürliche Geburt (SP)
- Schnittentbindung/Kaiserschnitt (S)
- Zangen-oder Saugglockengeburt (Vag. Op.)
- weiß ich nicht

d. Kindslage:

- Schädellage (SL)
- Beckenendlage (BEL)
- Querlage (QL)
- weiß ich nicht

e. Geburtsgewicht des Kindes:

.....

f. Geburtslänge des Kindes/Kopfumfang des Kindes:

.....

g. Apgar-Zahl 5'/10' des Kindes:

.....

h. Auffällige Fehlbildungen des Kindes:

- ja nein

Wenn ja, welche?

i. Gab es Besonderheiten während der Geburt?

- ja nein weiß ich nicht

Wenn ja, welche?

.....

.....

.....

8. Wurden bei Ihnen vor der Geburt Maßnahmen zur Verhinderung einer Frühgeburt durchgeführt (z.B. Zervixcerclage, d.h. ein operativer Verschluss des Gebärmutterhalses, Wehenhemmer, ...)?

- ja nein weiß ich nicht

Wenn ja, welche?

9. Waren während dieser Schwangerschaft Infektionen bekannt (z.B. Chlamydien, ...)?
(Seite 3 im Mutterpass)

- ja nein weiß ich nicht

Wenn ja, welche?

10. Haben Sie während dieser Schwangerschaft geraucht?

- ja nein weiß ich nicht

Wenn ja, wie viel?.....

**Fruchtbarkeit und Schwangerschaften vor der LEEP-Konisation am Universitätsklinikum
Düsseldorf:**

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Zeit, bevor Sie eine LEEP-Konisation in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf erhalten haben:

11. Hatten Sie, (schon) bevor Sie eine LEEP-Konisation erhalten haben, Schwierigkeiten schwanger zu werden?

- ja nein

12. Hatten Sie vor dem Eingriff eine oder mehrere Geburten?

- ja, eine Geburt ja, mehrere Geburten nein, keine Geburt

a. Wenn ja, wie war die Art der Geburt/en?

1. Geburt: Spontangeburt/natürliche Geburt (SP)
 Schnittentbindung/Kaiserschnitt (S)
 Zangen-oder Saugglockengeburt (Vag. Op.)
2. Geburt: Spontangeburt/natürliche Geburt (SP)
 Schnittentbindung/Kaiserschnitt (S)
 Zangen-oder Saugglockengeburt (Vag. Op.)
3. Geburt: Spontangeburt/natürliche Geburt (SP)
 Schnittentbindung/Kaiserschnitt (S)
 Zangen-oder Saugglockengeburt (Vag. Op.)

13. Hatten Sie vor dem Eingriff eine oder mehrere Frühgeburten (Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche)?

- ja nein

Wenn ja, in welcher Woche ?.....

14. Hatten Sie vor dem Eingriff eine oder mehrere Fehlgeburten oder Totgeburten?

- ja nein weiß ich nicht

15. Hatten Sie vor dem Eingriff eine oder mehrere Abtreibungen?

- ja nein

Allgemeine Angaben zu Ihrer Person:

Machen Sie uns zum Schluss bitte noch ein paar Angaben zu Ihrer Person:

16. Sind bei Ihnen gynäkologische Erkrankungen (z.B. Myome, Endometriose, ...) bekannt?

ja nein

Wenn ja, welche?

17. Wurde bei Ihnen, nachdem Sie in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf eine LEEP-Konisation erhalten haben, in einer anderen ärztlichen Einrichtung nochmals eine Konisation durchgeführt?

ja nein

Wenn ja, wann?.....

18. Wurde bei Ihnen, nachdem Sie in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf eine LEEP-Konisation erhalten haben, eine andere frauenärztliche Operation durchgeführt?

ja nein

Wenn ja, welche Art der Operation?.....

Wenn ja, wann?.....

19. Sind bei Ihnen chronische Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, ...) bekannt?

ja nein

Wenn ja, welche?

20. Rauchen Sie?

ja nein

Wenn ja, wie viel?.....

Eine letzte Frage zum Schluss:

21. Wären Sie bei Rückfragen unsererseits mit einer telefonischen Kontaktaufnahme einverstanden?

ja, meine aktuelle Telefonnummer ist:

nein

Im Folgenden finden Sie Platz für Anmerkungen und Kommentare:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und dafür, dass Sie sich die Zeit genommen haben, die Fragen zu beantworten.

Damit wir Ihre Daten auch auswerten können, senden Sie bitte den ausgefüllten Fragebogen und die unterzeichnete Einwilligungserklärung in dem beigelegten Umschlag an:

Dr. med. Anne Porn
Universitätsklinikum Düsseldorf
Frauenklinik
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

6.3 Einverständniserklärung

Studie: Auswirkung der LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) auf Fertilität, Schwangerschaftsverlauf sowie Frühgeburtlichkeit

Einwilligungserklärung zum Datenschutz
(bitte unterzeichnet zurücksenden)

Name:

Geburtsdatum:

Anschrift:

Ich bin verständlich über die Studie „Auswirkung der LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) auf Fertilität, Schwangerschaftsverlauf sowie Frühgeburtlichkeit“ in schriftlicher Form (durch beiliegendes Schreiben) aufgeklärt worden.

Mir ist bekannt und ich bin damit einverstanden, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und gespeichert werden. Dies geschieht in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme mündlich und/oder schriftlich zurückziehen kann. Mir entstehen dadurch keine Nachteile. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht. Hierzu wenden Sie sich bitte an Dr. med. Anne Porn, Universitätsklinikum Düsseldorf, Frauenklinik, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Email: Anne.Porn@med.uni-duesseldorf.de, oder telefonisch unter 0211-8107594.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche oder satzungsgemäße Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ich willige ein, meine Daten der Studie „Auswirkung der LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) auf Fertilität, Schwangerschaftsverlauf sowie Frühgeburtlichkeit“ zur Auswertung zur Verfügung zu stellen.

Ort	Datum	Unterschrift
-----	-------	--------------

Direktorin der Frauenklinik:

Prof. Dr. T. Fehm
Sekretariat Frau Sanli
Telefon 0211 81-17501
Fax 0211 81-18483
direktion.frauenklinik@med.uni-duesseldorf.de

Stv. Direktor:
Prof. Dr. med. M. Fleisch

Leitende Oberärztin:
Prof. Dr. med. M. Hampf

Geschäftsführender Oberarzt:
PD Dr. med. E. Ruckhäberle

Oberärzte:
Dr. med. P. Balan
Dr. med. I. Beyer
Dr. med. G. Bizjak
Dr. med. P. Hepp
PD Dr. med. B. Karbowski
Prof. Dr. med. J. S. Krüssel
Dr. med. J. Lux
Dr. med. S. Mohrmann
Dr. med. A. Porn
Dr. med. A.-S. Vesper

**Ambulante Terminvergabe/
OP-Vorstellung**
Telefon 0211 81-16092

Befundabfrage
Allgemeine Ambulanz 0211 81-17524
Privatambulanz 0211 81-17531

**Rekonstruktive Gynäkologie und
Senologie**
Stv. Leiter: OA Dr. med. J. Hoffmann

Brustzentrum:
Kordinatorin:
Dr. med. S. Mohrmann
Stv. Leiter:
OA Dr. med. J. Hoffmann
Leitstelle/Terminvergabe 0211 81-16644
Sekretariat Brustzentrum: 0211 81-19090

**Konservative Gynäkologische
Onkologie**
Komm. Leiter:
PD Dr. med. E. Ruckhäberle
Sekretariat Frau Ejder 0211 81-08087

Studienzentrale 0211 81-17550

Mutter-Kind-Zentrum
Dr. med. P. Balan
Dr. med. G. Bizjak
Leitstelle KreisSaal 0211 81-19830
Pränatalmedizin 0211 81-17546

Reproduktionszentrum UniKID
Kordinator
Prof. Dr. med. J. S. Krüssel
Leitstelle 0211 81-04060

Webseiten der Frauenklinik
www.uniklinik-duesseldorf.de/frauenklinik

Zertifiziert
nach:



6.4 Weitere Ergebnisse

6.4.1 Ausführung der Daten der Studiengruppe

b) *Body-Mass-Index* (BMI) zum Zeitpunkt der LEEP

Der durchschnittliche *Body-Mass-Index* (BMI) der Patientinnen zum Zeitpunkt der LEEP betrug 22,83m/kg² (SD = 3,97m/kg²; Median = 21,97m/kg²). Dies bedeutet, dass der Großteil der Frauen nach der Einteilung der Deutschen Adipositasgesellschaft als normalgewichtig klassifiziert werden konnte (181 Patientinnen; anteilig 75,42%). Zehn der Patientinnen (4,2%) zeigten sich untergewichtig, 37 der Patientinnen (15,42%) konnten als präadipös klassifiziert werden und zwölf der Patientinnen (5,0%) zeigten sich adipös zum Zeitpunkt der LEEP.

c) Raucherstatus zum Zeitpunkt der LEEP

96 der Patientinnen (40,0%) wiesen zum Operationszeitpunkt eine positive Nikotinanamnese auf. 141 Patientinnen (58,75%) gaben an Nichtraucherinnen zu sein. Bei drei Patientinnen (1,25%) fehlten die Angaben zur Raucheranamnese.

d) Bekannte Vorerkrankungen zum Zeitpunkt der LEEP

- Gynäkologische Vorerkrankungen

Insgesamt 45 der Patientinnen (18,75%) wiesen gynäkologische Vorerkrankungen zum Operationszeitpunkt auf (Tabelle 6).

Erkrankung	Anzahl	Anteil
Endometriose	11	4,58%
Zustand nach Konisation	11	4,58%
Uterus myomatosus	10	4,17%
Zustand nach Abrasio	4	1,67%
Unerfüllter Kinderwunsch unklarer Genese	3	1,25%
PCO-Syndrom	2	0,83%
Ovarialzyste	2	0,83%
<i>Condyloma acuminata</i>	1	0,42%
Zustand nach Exzision am Introitus	1	0,42%

Tabelle 6: Gynäkologischen Vorerkrankungen der Patientinnen zum Zeitpunkt der LEEP (in Anzahl und anteilig). (PCO-Syndrom = Polyzystisches Ovarsyndrom).

Bei elf der 240 Patientinnen (4,58%), die auf den Fragebogen geantwortet haben, wurde zuvor extern bereits eine Konisation durchgeführt. Von diesen waren drei nach den Konisationen schwanger. Eine der Patientinnen hatte eine Extrauterin gravidität, eine weitere hatte eine Frühgeburt in der 36. Schwangerschaftswoche, die Dritte war mit Zwillingen schwanger.

- Stoffwechselerkrankungen

Bei 20 Patientinnen (8,33%) war eine Stoffwechselerkrankung dokumentiert. Hierunter wiesen 16 Patientinnen (6,66%) eine Hypothyreose und zwei der Patientinnen (0,83%) eine Hyperthyreose auf. Zwei weitere Patientinnen hatten einen Diabetes mellitus (0,83%).

- **Andere chronische Erkrankungen**

43 der Patientinnen (17,92%) litten an einer oder mehreren weiteren chronischen Erkrankungen (Tabelle 7).

Erkrankung	Anzahl	Anteil
Asthma bronchiale	12	5,0%
Depression	10	4,17%
Rheuma	8	3,33%
CED	4	1,67%
Hauterkrankungen	4	1,67%
Kardiale Erkrankungen	4	1,67%
Essstörungen	3	1,25%
Multiple Sklerose	2	0,83%
Von-Willebrand-Jürgens-S.	2	0,83%
Andere	2	0,83%

Tabelle 7: Bekannte Vorerkrankungen der Patientinnen zum Zeitpunkt der LEEP in Anzahl und anteilig. (CED = chronisch entzündliche Darmerkrankung); Von-Willebrand-Jürgens-S. = Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom).

6.4.2 Ausführung der Daten der Kontrollgruppe

Im Zeitraum vom 01.01.2016 bis einschließlich 30.06.2016 wurden 956 Einlingsschwangerschaften in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf entbunden. Insgesamt 481 weibliche und 473 männliche Neugeborene wurden geboren. (2 fehlende Angaben zum Geschlecht).

Insgesamt 135 Patientinnen entbanden vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (14,12%). 46 Schwangerschaften (4,81%) waren vor Vollendung der 34. Schwangerschaftswoche beendet und 27 Neugeborene (2,82%) wurden vor Vollendung der 32. Schwangerschaftswoche geboren (Tabelle 8).

Durchschnittlich gebären die Patientinnen in Woche 38,19 (+ X Tage), das heißt in der 39. Schwangerschaftswoche (SD = 2,5 Wochen (+ X Tage); Median = 39 Wochen (+ X Tage)). Die kürzeste Schwangerschaftsdauer in der ersten Jahreshälfte von 2016 betrug 23+0 Schwangerschaftswochen, die längste betrug 42+0 Schwangerschaftswochen (Abb. 24, Seite 37).

	Schwangerschaftswoche (Woche + X Tage)	Laufende SSW	Anzahl	Anteil
	23+X	24.	2	0,21%
	24+X	25.	0	0%
	25+X	26.	0	0%
	26+X	27.	3	0,31%
	27+X	28.	4	0,42%
Frühgeburten	28+X	29.	3	0,31%
	29+X	30.	3	0,31%
	30+X	31.	6	0,63%
	31+X	32.	6	0,63%
	32+X	33.	9	0,94%
	33+X	34.	10	1,05%
	34+X	35.	18	1,88%
	35+X	36.	40	4,18%
	36+X	37.	31	3,24%
	37+X	38.	79	8,26%
	38+X	39.	209	21,86%
	39+X	40.	213	22,28%
	40+X	41.	205	21,44%
	41+X	42.	81	8,47%
	42+X	43.	1	0,10%
	Fehlt	fehlt	33	3,45%

Tabelle 8: Darstellung des Gestationsalters der Kontrollgruppe (n = 956). Gestationsalter dargelegt in Schwangerschaftswochen (SSW) und in Anzahl und anteilig.

a) Geburtsgewicht

Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug 3275,63g (SD = 609,41g; Median = 3330g). Das geringste Geburtsgewicht lag bei 475 Gramm. Das Maximalgewicht betrug 5170 Gramm. Bei insgesamt 74 der Neugeborenen (7,74%) betrug das Geburtsgewicht weniger als 2500 Gramm. Bei 33 dieser (3,45%) betrug das Geburtsgewicht unter 2000 Gramm.

Insgesamt 16 der Neugeborenen wogen weniger als 1500 Gramm (1,67%). Von diesen hatte 6 Neugeborene (0,63%) ein Geburtsgewicht unter 1000 Gramm.

Wiederum 85 der Neugeborenen (8,89%) waren makrosom, das heißt, das Geburtsgewicht betrug über 4000 Gramm (Abb. 25, Seite 37).

(Bei insgesamt 45 Neugeborenen fehlte die Angabe zum Geburtsgewicht).

b) Geburtslänge und Kopfumfang

Die durchschnittliche Geburtslänge betrug 50,30cm (SD = 3,42cm; Minimum = 31,0cm; Maximum = 59,0cm; Median = 51,0cm). (Bei 76 Neugeborenen fehlte die Angabe).

Der Kopfumfang betrug im Durchschnitt 34,74cm (SD = 2,30cm; Maximum = 52cm, Minimum = 21,3cm; Median = 35,0cm). (Fehlende Angabe bei 83 Neugeborenen).

c) Kindslage

888 der Neugeborenen (92,89%) entwickelte sich aus der Schädellage. 51 lagen in der Beckenendlage. 5 Neugeborene befanden sich in Querlage und 4 Neugeborene im hohen Geradstand. Bei 8 Geburten fehlte die Angabe zur Kindslage.

d) Geburtsmodus

Bei 500 Frauen erfolgte ein Spontanpartus. Bei 398 Frauen wurde eine *Sectio caesarea* durchgeführt. Hierunter waren 216 primäre *Sectiones caesareae* und 158 sekundäre *Sectiones caesareae*. In 24 Fällen wurde eine eilige *Sectio caesarea* oder Not-Sectio durchgeführt. Wiederum 58 Kinder wurden via Forceps-/Vakuum-Entbindung geboren (Abb. 29).

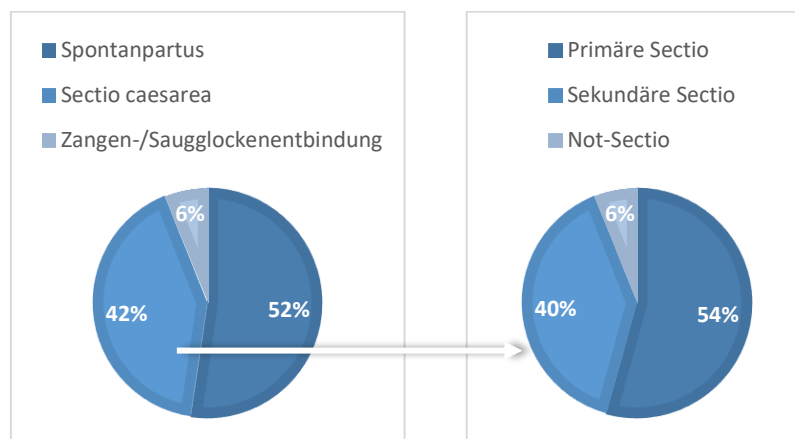


Abb. 29: Geburtsmodus und separate Darstellung der Kaiserschnittentbindungen der Kontrollgruppe (anteilig in %, n = 956).

e) Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen

Die folgende Tabelle bietet einen Überblick über Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen in der Kontrollgruppe sowie über die jeweilige Anzahl der Komplikationen, die zu der Beendigung einer Schwangerschaft vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche führten (Tabelle 9).

Komplikation	Anzahl insgesamt	Anteil insgesamt	Früh-geburten	Anteil der Frühgeburten
Gestationsdiabetes	29	3,03%	1	0,74%
Amnioninfektionssyndrom	8	0,84%	3	2,22%
Pathologisches CTG	90	9,41%	25	18,52%
Intrauterine Wachstumsretardierung	5	0,52%	5	3,70%
Plazentainsuffizienz/-lösung	9	0,94%	8	5,92%
Uterusruptur/drohende Uterusruptur	5	0,52%	3	2,22%
Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)	6	0,63%	2	1,48%
Fetale Fehlbildungen/Erkrankung	8	0,84%	5	3,70%
Präeklampsie	7	0,73%	5	3,70%
Eklampsie	1	0,10%	1	0,74%
HELLP-Syndrom	5	0,52%	2	1,48%
Vorzeitige Wehentätigkeit	17	1,78%	11	8,15%
Atonie	3	0,31%	0	0,00%
<i>Sectio parva</i>	1	0,10%	1	0,74%
(früher) vorzeitiger Blasensprung	42	4,39%	23	17,04%
Schwangerschafts-Cholestase	2	0,21%	2	1,48%
Blutung	5	0,52%	4	2,96%
Grünes Fruchtwasser	8	0,84%	0	0,00%
Beta-Streptokokken-Infektion	5	0,52%	0	0,00%

Tabelle 9: Schwangerschafts- und/oder Geburtskomplikationen der Kontrollgruppe. Darstellung der Häufigkeit des Auftretens der Komplikationen bei allen Schwangerschaften (insgesamt 956) und der jeweiligen Anzahl der Komplikationen, die zu Frühgeburtlichkeit führten. (CTG = Kardiotokographie).

f) Vaginale Infektionen in der Schwangerschaft

Bei insgesamt 8 der 956 Patientinnen (0,84%) ist ein Amnioninfektionssyndrom beschrieben. Bei weiteren fünf Patientinnen (0,52%) erwies sich präpartal der Beta-Streptokokken-Test als positiv. Weitere Informationen zu vaginalen Infektionen waren nicht hinterlegt.

g) Alter der Mutter bei Geburt:

Das durchschnittliche Alter der Mütter bei Geburt betrug 31,74 Jahre (SD = 5,58 Jahre; Median = 32Jahre). Bei insgesamt acht Frauen fehlten die Angaben zum Alter bei Geburt. Die jüngste Mutter war 14 Jahre alt, die älteste 50 Jahre alt (Abb. 30).

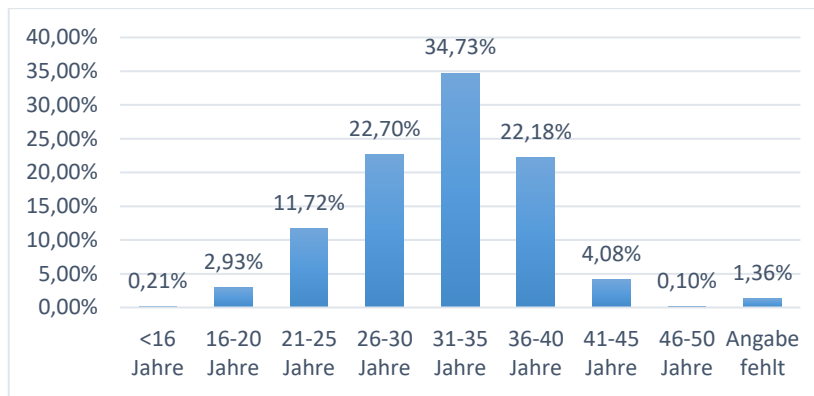


Abb. 30: Alter der Mutter (anteilig in %) bei Geburt.

h) Vorerkrankungen der Mutter

Die folgende Tabelle bietet einen Überblick über die Vorerkrankungen der Mütter, die im Zeitraum von Januar 2016 bis einschließlich Juni 2016 einen Einling in der Frauenklinik des UKD entbanden (Tabelle 10):

Erkrankung	Anzahl	Anteil
Kardiale Erkrankungen	5	0,52%
HIV	9	0,94%
Chronische Hepatitis B	3	0,31%
Diabetes mellitus Typ I	2	0,21%
Multiple Sklerose	1	0,10%
Thrombozytopenie	1	0,10%
Suchterkrankung	1	0,10%
Uterus myomatosus	2	0,21%
Sonstiges (nicht näher bezeichnet)	8	0,84%

Tabelle 10: Mütterliche Erkrankungen in der Kontrollgruppe (in Anzahl und anteilig, n = 956).

i) Vorausgegangene Geburten

Insgesamt 456 Frauen (47,70%) gebären das erste Kind, 340 Frauen (35,56%) das zweite. 105 Frauen (10,98%) gebären das dritte Kind. 26 der Frauen (2,72%) gebären das vierte Kind, 12 das 5. Kind (1,26%), zwei das 6. Kind, fünf das 7. und zwei das 8. Kind. (In 8 Fällen fehlende Angaben).

Insgesamt 104 der 956 Frauen (10,88%) hatten in der Vorgeschichte mindestens eine Kaiserschnittentbindung.

Bezüglich Interruptiones in der Vorgeschichte zeigte sich die Datenlage inkomplett. Lediglich bei einer Patientin wurde der Zustand nach Interruptio dokumentiert.

j) Frühgeburten in gesonderter Betrachtung (Kontrollgruppe)

- Gestationsalter der Frühgeborenen

Die nachfolgende Tabelle bietet einen Überblick über die Frühgeborenen der Kontrollgruppe (Tabelle 11):

Schwangerschaftswoche (Woche + X Tage)	Laufende SSW	Anzahl	Anteil der Frühgeborenen
23+X	24.	2	1,48%
24+X	25.	0	0,00%
25+X	26.	0	0,00%
26+X	27.	3	2,22%
27+X	28.	4	2,96%
28+X	29.	3	2,22%
29+X	30.	3	2,22%
30+X	31.	6	4,44%
31+X	32.	6	4,44%
32+X	33.	9	6,67%
33+X	34.	10	7,41%
34+X	35.	18	13,33%
35+X	36.	40	29,63%
36+X	37.	31	22,96%

Tabelle 11: Übersicht über die Schwangerschaftswochen (SSW) der Frühgeborenen (insgesamt 135) der Kontrollgruppe (in Anzahl und anteilig).

- Geburtsgewicht der Frühgeborenen

Insgesamt 74 der Vor-Termin-Geborenen wogen ≤ 2500 Gramm. Hierunter zeigte sich folgende Verteilung (Tabelle 12):

Geburtsgewicht	Anzahl	Anteil der Frühgeborenen
Geburtsgewicht < 2500g	74	54,81%
Geburtsgewicht < 2000g	33	24,44%
Geburtsgewicht < 1500g	16	11,85%
Geburtsgewicht < 1000g	6	4,44%

Tabelle 12: Anzahl und Anteil niedrigen Geburtsgewichts der Frühgeborenen der Kontrollgruppe (insgesamt 135).

- Geburtsmodus der Frühgeborenen

In der Gruppe der Frühgeburten zeigt sich, dass 90 der Frühgeborenen (66,67%) durch eine *Sectio caesarea* entbunden wurden. Lediglich 39 der Frühgeborenen (28,89%) kamen via Spontanpartus zur Welt. Sechs der Frühgeborenen (4,44%) wurden via Zangengeburt entbunden (Abb. 31).

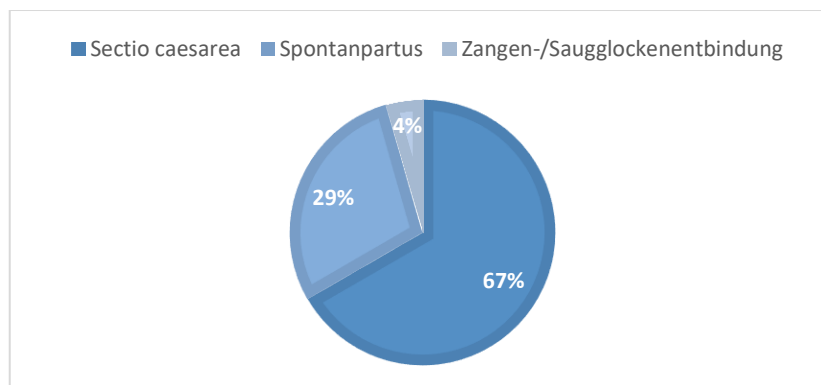


Abb. 31: Geburtsmodus der Frühgeborenen der Kontrollgruppe (anteilig in %, insgesamt 135).

Unter den *Sectiones caesareae*, die durchgeführt worden sind, ergab sich folgende Aufteilung: 40 sekundäre *Sectiones caesareae* (44,44%), 40 primäre *Sectiones caesareae* (44,44%), 4 eilige *Sectiones caesareae* (ca. 4,45%) und 6 Notkaiserschnitte (ca. 6,67%).

- **Genese der Frühgeburtlichkeit**

In vielen Fällen, in denen Frühgeburtlichkeit auftrat, lag eine Komplikation vor. Bei elf Patientinnen (8,15%) traten mehrere Komplikationen gemeinsam auf. Bei 49 der Frühgeborenen, das heißt in 36,30%, verblieb die Genese der Frühgeburtlichkeit unbekannt (Tabelle 13).

Potentielle Ursache	Anzahl	Anteil der Frühgeborenen
Unbekannt	49	36,30%
Pathologisches CTG	25	18,52%
früher vorzeitiger Blasensprung	23	17,04%
Vorzeitige Wehentätigkeit	11	8,15%
Plazentainsuffizienz/-lösung	8	5,93%
Fetale Fehlbildungen/Erkrankungen	5	3,70%
(drohende) Uterusruptur	3	2,22%
Eklampsie	1	0,74%
Präeklampsie	5	3,70%
HELLP-Syndrom	2	1,48%
Intrauterine Wachstumsretardierung	5	3,70%
Blutung	4	2,96%
Amnioninfektionssyndrom	3	2,22%
Schwangerschafts-Cholestase	2	1,48%
Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	2	1,48%
Gestationsdiabetes	1	0,74%
<i>Sectio parva</i>	1	0,74%

Tabelle 13: Ursachen für Frühgeburtlichkeit in der Kontrollgruppe (in Anzahl und anteilig).

- **Alter der Mutter der Frühgeborenen**

Das Durchschnittsalter der Mütter bei Geburt der Frühgeborenen betrug 32,14 Jahre (SD = 5,63 Jahre; Median = 33 Jahre). Vier der Patientinnen (2,96%), die eine Frühgeburt hatten, waren jünger als 20 Jahre, 43 Frauen (31,85%) waren bereits älter als 35 Jahre. Von diesen waren neun Mütter 40 Jahre alt oder älter (6,67%).

- **Anzahl der Geburten der Mütter mit Frühgeborenen**

Die nachstehende Tabelle gibt einen Überblick darüber, wie viele Geburten die Frauen vor der beschriebenen Frühgeburt bereits hatten. Fast die Hälfte der Frauen, die eine Frühgeburt hatte, entbanden ihr erstes Kind (Tabelle 14).

Para	Anzahl	Anteil
1	67	49,63%
2	48	35,56%
3	11	8,15%
4	4	2,96%

5	1	0,74%
6	2	1,48%
7	2	1,48%

Tabelle 14: Anzahl der Geburten der Mütter vor der Frühgeburt in der Kontrollgruppe (in Anzahl und anteilig in %).

6.4.3 Gegenüberstellung der Studien- und der Kontrollgruppe - Ergänzung

a) Graphische Veranschaulichung der (unbedingten) Verteilung kontinuierlicher Variablen

Es erfolgt die graphische Veranschaulichung der unbedingten Verteilung des Alters der Mutter bei Geburt und der Anzahl der Geburten vor LEEP:

- Alter der Mutter bei Geburt

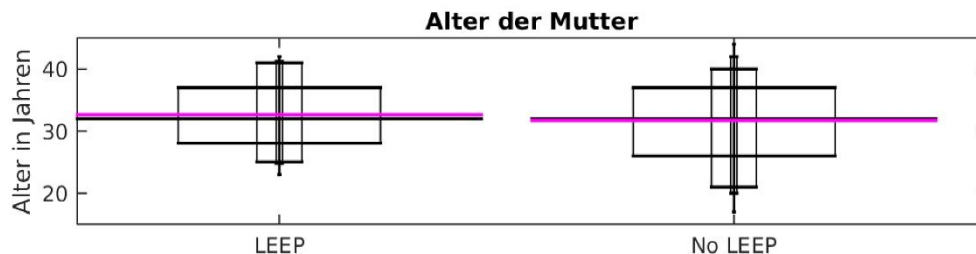


Abb. 32: Unbedingte Verteilung des Alters der Mutter bei Geburt (in Jahren). Mittelwert in magenta, Median (= 50%-Perzentil) in schwarz dargestellt. Die Rechtecke rahmen in absteigender Breite die mittleren 68%, 90%, 95% und 99% der Beobachtungen.

In der Gegenüberstellung des Alters der Mütter bei Geburt, zeigte sich eine ähnliche Verteilung des Mittelwerts und des Medians (Abb. 32). Es wird aber deutlich, dass die Verteilung des Alters der Mütter bei Geburt in der Kontrollgruppe breiter ist (Verteilung mit schwereren Rändern).

- Anzahl der Geburten (Parae)

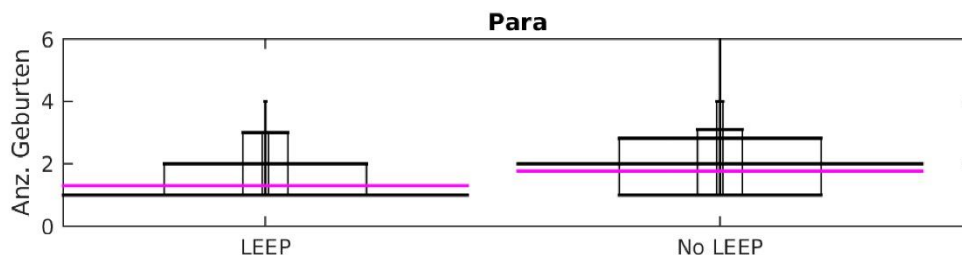


Abb. 33: Unbedingte Verteilung der Anzahl der Geburten (Parae) in der LEEP und Nicht-LEEP Gruppe. Mittelwert in magenta, Median (= 50%-Perzentil) in schwarz dargestellt. Die Rechtecke rahmen in absteigender Breite die mittleren 68%, 90%, 95% und 99% der Beobachtungen.

In der Untersuchung der Anzahl der Geburten konnte gezeigt werden, dass in der LEEP-Gruppe der Großteil der Patientinnen nach LEEP das erste Kind entbanden (Abb. 33). In der Kontrollgruppe zeigte sich eine höhere Variabilität in der Anzahl der Geburten.

b) Gegenüberstellung der Mittelwerte und Mediane für verschiedene Variablen der Studien- und Kontrollgruppe

In der folgenden Tabelle erfolgt eine Übersicht über die Mittelwerte und Mediane entsprechender Variablen für Patientinnen der Studien- und der Kontrollgruppe (Tabelle 15):

	Mittelwert LEEP	Mittelwert No LEEP	Median LEEP	Median No LEEP
Alter der Mutter bei Geburt (in Jahren)	32,659	31,739	32	32
Anzahl der Geburten	1,3	1,77	1	2

Tabelle 15: Mittelwert und Median der entsprechenden Variablen für Patientinnen der Studien- und der Kontrollgruppe.

In der folgenden Abbildung sind die Konfidenzintervalle der jeweiligen geschätzten Mittelwerte der Studien- und Kontrollgruppe graphisch dargestellt (Abb. 34):

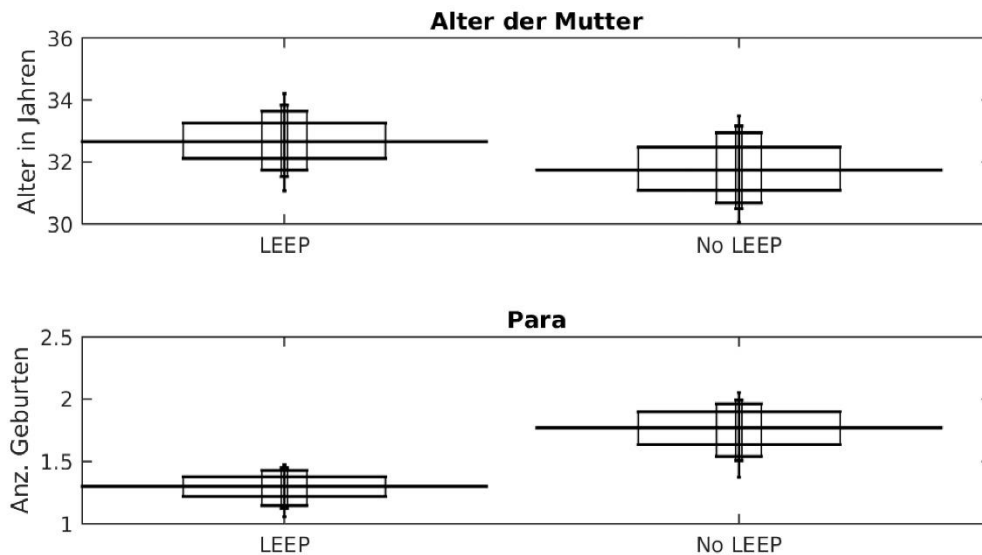


Abb. 34: Konfidenzintervalle der geschätzten Mittelwerte. Nach absteigender Breite rahmen die Rechtecke das 68%-, das 90%-, das 95%- und das 99%-Konfidenzintervall ein.

6.4.4 Exakter Fisher-Test - Ergänzung

- **Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche**

	Geburt vor Vollendung der 37. SSW	Geburt nach Vollendung der 37. SSW
LEEP	9	82
No LEEP	135	788*

*33 fehlende Angaben zur SSW bei Geburt

Tabelle 16: Anzahl der Frühgeburten vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) in der LEEP und Nicht-LEEP Gruppe.

- **Geburt vor Vollendung der 34. Schwangerschaftswoche**

	Geburt vor Vollendung der 34. SSW	Geburt nach Vollendung der 34. SSW
LEEP	2**	89
No LEEP	46	877*

*33 fehlende Angaben zur SSW bei Geburt; **zu beachten ist hier die geringe Anzahl an Observationen

Tabelle 17: Anzahl der Frühgeburten vor Vollendung der 34. Schwangerschaftswoche (SSW) in der LEEP und Nicht-LEEP Gruppe.

- **Geburt vor Vollendung der 32. Schwangerschaftswoche**

	Geburt vor Vollendung der 32. SSW	Geburt nach Vollendung der 32. SSW
LEEP	0**	91
No LEEP	27	896*

*33 fehlende Angaben zur SSW bei Geburt; **zu beachten ist hier die geringe Anzahl an Observationen

Tabelle 18: Anzahl der Frühgeburten vor Vollendung der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) in der LEEP und Nicht-LEEP Gruppe.

- **Niedriges Geburtsgewicht**

	< 2500g	≥ 2500g
LEEP	5	86
No LEEP	74	837*

*45 fehlende Angaben zum Geburtsgewicht

Tabelle 19: Anzahl der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht < 2500 Gramm (g) in der LEEP und Nicht-LEEP Gruppe.

	< 2000g	≥ 2000g
LEEP	2**	89
No LEEP	35	878*

*45 fehlende Angaben zum Geburtsgewicht; **zu beachten ist hier die geringe Anzahl an Observationen

Tabelle 20: Anzahl der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht < 2000 Gramm (g) in der LEEP und Nicht-LEEP Gruppe.

- **(früher) vorzeitiger Blasensprung**

	Vorzeitiger Blasensprung/ Zervixinsuffizienz	Kein vorzeitiger Blasensprung/ Zervixinsuffizienz
LEEP	10	81
No LEEP	42	914

Tabelle 21: Anzahl der vorzeitigen Blasensprünge in der LEEP und Nicht-LEEP Gruppe.

	Früher vorzeitiger Blasensprung/ Zervixinsuffizienz	Kein früher vorzeitiger Blasensprung/ keine Zervixinsuffizienz
LEEP	4	87
No LEEP	23	933

Tabelle 22: Anzahl der frühen vorzeitigen Blasensprünge in der LEEP und Nicht-LEEP Gruppe.

- **Infektionen in der Schwangerschaft**

	Infektion	Keine Infektion
LEEP	4	87
No LEEP	13	943

Tabelle 23: Anzahl der Infektionen in der Schwangerschaft in der LEEP und Nicht-LEEP Gruppe.

- **Geburtsmodus**

	Spontanpartus	Kein Spontanpartus
LEEP	46	45
No LEEP	500	456

Tabelle 24: Anzahl der Spontangeburt in der LEEP und Nicht-LEEP Gruppe.

	Sectio caesarea	Keine Sectio caesarea
LEEP	32	59
No LEEP	398	558

Tabelle 25: Anzahl der Kaiserschnittentbindungen in der LEEP und Nicht-LEEP Gruppe.

	Zangen/- Saugglockengeburt	Keine Zangen-/ Saugglockengeburt
LEEP	13	78
No LEEP	58	898

Tabelle 26: Anzahl der Zangen- bzw. Saugglocken-assistierten Geburten in der LEEP und Nicht-LEEP Gruppe.

- **Vorerkrankungen/Nebendiagnosen**

Gynäkologische Nebendiagnosen

In der Untersuchung der Ausprägung von gynäkologischen Nebendiagnosen zeigte sich ein statistisch relevanter Unterschied zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe. So haben die Patientinnen, bei denen eine LEEP durchgeführt worden ist eine statistisch signifikantere Chance, dass sie eine weitere gynäkologische Erkrankung aufweisen (OR = 101,76, $p < 0,000001$). Dies ist sicherlich durch eine detailliertere Dokumentation von Nebendiagnosen in der Studiengruppe bedingt.

Internistische chronische Erkrankungen

Ähnliche Ergebnisse erhielten wir in der Untersuchung der Ausprägung von anderen internistischen chronischen Erkrankungen. So zeigte sich in der Gruppe der Patientinnen, die eine LEEP in der Vorgeschichte hatten, dass diese ebenfalls häufiger eine andere chronische Erkrankung hatten (OR = 3,5648, $p = 0,002$). Auch dies ist sicherlich ebenfalls durch eine detailliertere Dokumentation von Nebendiagnosen in der Studiengruppe bedingt. In Betrachtung der Ausprägung eines Diabetes mellitus ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den analysierten Gruppen ($p = 0,232$).

6.4.5 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test - Ergänzung

Zu überprüfende Nullhypothese (H0): Der Median ist in beiden untersuchten Gruppen identisch.

	p-Wert	Verwerfe H0
Schwangerschaftswoche (+ X Tage)	0,001579	ja
Geburtsgewicht	0,19419	nein
Alter der Mutter bei Geburt	0,29819	nein
Para	0,0000000754	ja

Tabelle 27: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: Nullhypothese: der Median ist in beiden Gruppen identisch.

Diese Hypothese (H0) ist für die Schwangerschaftswochen und die Parae der Mütter zu verwerfen (mit hoher statistischer Signifikanz) (Tabelle 27).

Zu überprüfende Nullhypothese (H0): Der Median in der LEEP-Gruppe ist nicht größer als in der Nicht-LEEP-Gruppe.

	p-Wert	Verwerfe H0
Schwangerschaftswoche (+ X Tage)	0,00078949	ja
Geburtsgewicht	0,097093	nein
Alter der Mutter bei Geburt	0,1491	nein
Para	1	nein

Tabelle 28: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: Nullhypothese: der Median in der Studiengruppe ist nicht größer als in der Kontrollgruppe.

Auch diese Hypothese (H0) ist für die Schwangerschaftswochen und die Anzahl der Parae der beiden Gruppen (mit hoher statistischer Signifikanz) zu verwerfen (Tabelle 28).

Zu überprüfende Nullhypothese (H0): Der Median in der LEEP-Gruppe ist nicht kleiner als der Median in der Nicht-LEEP-Gruppe.

	p-Wert	Verwerfe H0
Schwangerschaftswoche (+ X Tage)	0,99921	nein
Geburtsgewicht	0,90297	nein
Alter der Mutter bei Geburt	0,85099	nein
Para	0,0000000377	ja

Tabelle 29: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: Nullhypothese: der Median der Studiengruppe ist nicht kleiner als der Median der Kontrollgruppe.

Hier wird die Hypothese (H0) nur in Betrachtung der Parae verworfen (Tabelle 29).

6.5 Excel-Dateien, R- und Matlab-Skripte

Siehe elektronischen Datenträger mit dem Ordner *Lieb, Jule Alena_Anhang_Dissertation*.

Dieser Order beinhaltet alle Daten (Excel-Tabellen) sowie alle R- und Matlab-Skripte, die für die Datenanalyse in meiner Dissertation gebraucht worden sind:

- Excel-Dateien mit den entsprechenden Daten
- R-Skripte: Alle Regressionsanalysen
- Matlab-Skript: Unbedingte Analyse (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test etc.).

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, ohne deren Unterstützung die Erstellung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Professorin Dr. med. Monika Hampl, die mir die Fragestellung dieser Studie vorgeschlagen hat und mich durch ihre konstruktive Kritik und ihre Vorschläge bei der Abfassung der Arbeit betreut, unterstützt und motiviert hat.

Vor allem möchte ich mich auch bei Dr. med. Anne Mondal für ihre fachliche und insbesondere auch für ihre persönliche Unterstützung bedanken. Außerdem danke ich Dr. med. Carsten Hagenbeck für vielfachen Rat.

Mein herzlicher Dank gilt zudem meiner Familie: Mein Bruder, der meine zahllosen statistischen Fragen mit viel Geduld und gründlich beantwortet hat. Meine Eltern, die mich stets moralisch und tatkräftig unterstützen. Peter, der mir in nervenaufreibenden Zeiten den Rücken freihält und für einen Ausgleich sorgt.

Auch vielen anderen, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen, gilt mein Dank.