Fetales Fibronektin als prädiktiver Faktor der drohenden Frühgeburt

J.		Rehbock
K.-P		Gloning

I. Frauenklinik der Universität (Dr: Prof. Dr. G. Kindermann)

Dr. J. Rehbock, I. Frauenklinik der Universität, Maistraße 11, D-80337 München

Kontraktionen in der Schwangerschaft stellen häufig ein Problem für den betreuenden Geburtshelfer dar, weil abgeschätzt werden muß, ob eine Frühgeburt droht oder nicht. Bei einem Teil der Schwangeren, die wegen vor-zeitiger Kontraktionen aufgenommen und oft auch mit β -Mimetika behandelt werden, kann man davon ausgehen, daß eine Übertherapie stattfindet. Die Möglichkeit diese Gruppen mit Hilfe eines Tests zu diskriminieren, birgt für den Kliniker eine faszinierende Perspektive.

Der Nachweis von fetalem Fibronektin (fFN) wird in klinischen Studien von Lockwood et al. [1] und Morrison et al. [2] als sensitiver und spezifischer Prädiktor für eine drohende Frühgeburt bezeichnet und scheint somit genau diese Perspektive zu öffnen.

fFN ist eine Variante des Glykoproteins Fibronektin (FN), das um eine spezifische Aminosäuresequenz, die onkofetale Domäne, erweitert ist [3]. Fetales Fibronektin wird durch den extravillösen Trophoblasten und die zel-lulären Bestandteile der Eihäute an der mütterlich-feta-len Kontakt/Grenzfläche produziert [4]. Die derzeitige Hypothese geht davon aus, daß es bei Wehen und Kontraktionen an dieser Grenzfläche zu Verschiebungen kommt, und fFN dann über den Zervikalkanal in das zervikovaginale Sekret gelangt. Umgekehrt geschlossen deutet der Nachweis von fFN im Vaginalsekret auf eine Störung im Bereich der fetomaternalen Grenzfläche hin und kann Zeichen der drohenden bzw. bevorstehenden Geburt sein [1]. Zu betonen ist, daß die zitierte klinische Studie mit einem ELISA für fFN durchgeführt wurde. Als Cut off wurde für die drohende Frühgeburt ein Wert von 50 ng/ml angegeben.

im untersuchten Sekret vorhanden ist. Beide Tests werden von der Fa. Adeza, Sunnyvale, California, USA, produziert und in Deutschland von der Fa. Mast, Rein-feld/Holstein, vertrieben. Die Abstrichproben aus der Vagina werden in kol-loidalem Anti-FN-Gold-Konjugat gelöst, das bei Anwesen-heit von fFN oder auch „normalem“ Fibronektin mit die-sem einen Komplex bildet. Dieser Komplex wird von membranfixierten Anti-fFN-Antikörpern auf einem punktförmigen Fleck der Membran gebunden. Als Po-sitivkontrolle sind auf der Membran Anti-FN-Antikörper ringförmig fixiert. Hier werden sowohl fFN-Komplexe als auch FN-Komplexe fixiert und farbig sichtbar und er-scheinen als Ring um einen vorhandenen oder nichtvor-handenen Punkt. Der Test ist einfach und innerhalb weniger Minuten durchzuführen.

Für eine eigene prospektive kontrollierte blinde Studie haben wir Patientinnen mit diesem Membranimmunassay für fFN getestet. In die Studie wurden Schwangere zwi-schen der 24. und 36. SSW aufgenommen, die wegen Kontraktionen unsere Klinik aufsuchten. Aus-schlußkriterien waren ein vorzeitiger Blasensprung oder ärztlich indizierte Frühgeburten. Das Testergebnis (pos./ neg.) blieb dem behandelnden Arzt unbekannt. Als Parameter für die Diagnostik dienten:

Anamnese, Bishop-Score, CTG, CRP, Nativpräparat und pH des zervikalen Sekretes. Da es einen Goldstandard für die drohende Frühgeburt nicht gibt, konnte lediglich die Schwangerschaftsdauer mit dem Ereignis der Frühgeburt als Prüfkriterium verwendet werden.

Methode

Zwei verschiedene Tests zum Nachweis von fFN sind kommerziell erhältlich: ein ELISA, der quantitative Aussagen ermöglicht, und ein Membranimmunassay, der nur die Antwort gibt, ob mehr oder weniger als 50 ng fFN/ml

Ergebnisse

In sechs Monaten konnten wir 30 symptomatische Patientinnen in unsere Studie aufnehmen und testen. Von diesen 30 hatten 2 ein positives und 28 ein negatives Testergebnis.

Da nur 2 Testergebnisse von 30 Tests positiv waren,

nahmen wir Kontakt zum Vertreter, der Fa. Mast, auf. 3 verbliebene Testkits wurden zur Überprüfung zum Hersteller, der Fa. Adeza, nach Kalifornien geschickt.

Als Ergebnis wurde uns nur mitgeteilt, daß die Empfindlichkeit bzw. Nachweisgrenze um mehr als eine Zehnerpotenz verschoben sei. Weitere Fragen zur Art der Testung konnten uns nicht beantwortet werden. Es wurden ohne nähere Stellungnahme oder Entschuldigung 25 neue Testkits zugesandt, lediglich mit dem Vermerk, daß die Angelegenheit nun wohl in unserem Sinne erledigt sei. Die Charge wurde unseres Wissens nicht zurückgezogen.

Diskussion

Da die Nachweisgrenze der verwendeten Charge nicht im Bereich des in der Studie von Lockwood [1] ermittelten Cut Off von 50 ng/ml lag, sind die in unserer Studie erhobenen Daten nicht valide und damit auch nicht diskutierbar. Wir meinen jedoch, daß unsere Erfahrungen einen mitteilungswürdigen Informationswert besitzen. Der Membrantest sollte in seiner derzeitigen Zusammensetzung nicht oder nur unter Vorbehalt verwendet werden.

Begründung für die Mahnung zur Vorsicht: Der Membrantest ist zwar mit einer Positivkontrolle für die Methodik versehen, jedoch wird nach unserer Erfahrung der Verlust der Sensitivität/Nachweisgrenze mit dieser Positivkontrolle nicht erfaßt. Alle unsere Testergebnisse wiesen diesen Kontrollring auf. Um diese Unsicherheit auszuschließen, wäre eine Positivkontrolle mit einem Standard von 50 ng fFN/ml zu fordern, die möglichst auf der selben Membran als zweite Reagenzkammer anzubringen wäre.

Zweifelhafte Zuverlässigkeit des fFN-Membranimmunassays äußerte auch die Arbeitsgruppe Reus, Hofstätter, Mährlein und Dudenhausen [5]. Die Prüfung des fFN Membran-Immunassays, der damals unter dem Namen ROMCheck vertrieben wurde, – ROM steht für Rupture of Membranes – mit reinem Fruchtwasser aus Fruchtwasserpunktionen ergab einen bemerkenswert hohen Anteil falsch negativer Proben (hinsichtlich der Qualität „Fruchtwasser“) und zwar lag dieser bei 3 verschiedenen Chargen zwischen 28 und 47%.

Wir möchten betonen, daß unsere Kritik sich ausschließlich gegen den Membrantest richtet. Dies ist insofern von Bedeutung, weil gerade dieser Test für den niedergelassenen Geburtshelfer praktikabel und somit von Interesse wäre.

Es ist kritisch zu bewerten, daß dieser Testkit ohne Hinweis auf methodische Fehlerquellen jedermann zum Kauf angeboten wird. Weiterhin wird ohne weitere Prüfung davon ausgegangen, daß die mit dem ELISA gewonnenen Studienergebnisse [1, 2] auf Untersuchungen mit dem Membrantest übertragen werden können.

Abgesehen von der methodischen Problematik, die ja lösbar ist, bleibt die Frage nach dem klinischen Nutzen dieses Tests [6]. Die Frage nach dem diagnostischen Zugewinn wurde bisher

noch nicht untersucht. Offen bleibt weiter die therapeutische Konsequenz eines positiven oder negativen Tests. Es muß genau erarbeitet werden, in welchen klinischen Situationen der Test überhaupt hilfreich ist. Zu dieser Problematik des Kollektivs möchten wir das Beispiel hochsymptomatischer Schwangerer ansprechen: Durch ein negatives Test-ergebnis werden mit hoher Wahrscheinlichkeit weder Arzt noch Patientin von einer stationären Aufnahme und einer Therapie abzubringen sein. Mit anderen Worten ist die pre-test-probability bei diesem Kollektiv so groß, daß positive oder negative Testergebnisse die Entscheidung zur Behandlung nicht beeinflussen [7].

Was bleibt? Das wichtigste sind unserer Meinung nach die neu gewonnenen Erkenntnisse zur Physiologie und Pathophysiologie von Schwangerschaft und Geburt. Weiterhin die Erkenntnis, daß wiederum zu früh ein Diagnostikum auf den Markt gebracht wurde ohne ausreichende Prüfung. Darüberhinaus existiert mit dem fFN-Test ein Test, von dem man bisher nicht weiß, in welcher klinischen Situation er einen Nutzen bringt.

Schlußwort: Der Firma ist der Vertrieb dieses Tests, soweit er methodisch einwandfrei funktioniert, nicht vor-zuwerfen. Den Anwendern aber sollte klar sein, daß derzeit die Verwendung dieses Tests außerhalb von Studien sinnlos ist und möglicherweise zu unerwünschten Folgen führt. Und zwar solange bis die Schlußfrage geklärt ist: Wofür kann ein fFN-Test sinnvoll eingesetzt werden?

Literatur

- Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Sha KD, Thung SN, Jones L, Deligdisch L, Garite TJ: Fetal Fibronectin in Cervical and Vaginal Secretions as a Predictor of Preterm Delivery. *New Engl J Med* 325: 669–674 (1991). Morrison JC. Albert JR. McLaughlin BN. Whitworth NS, Roberts WE. Martin RWM: Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 168: 538–542 (1993).
- Sekiguchi, K, Siri A, Zardi L, Hakamori S: Differences in domain structure between human fibronectins isolated from plasma and from culture supernatants of normal and transformed fibroblasts. Studies with domain-specific antibodies. *J. Biol. Chem.* 260: 5105–5114(1985).
- Feinberg RF, Klimann HJ. Lockwood CJ: Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am. J. Pathol.* 138: 537–543(1991).
- Reus WA, Hofstätter C, Mährlein A, Dudenhausen JW: Zum Nachweis des Blasensprungs mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Fibronectin-Nachweistests. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* 196:242–243(1992). Feinberg RF, Klimann HJ: Fetal Fibronectin and Preterm Labor. *New Engl. J. Med.* 326: 708 (1992).
- Pauker SG, Kassirer JP: The threshold approach to clinical decision making *N. Eng. J. Med.* 302: 1109–1117(1980).