

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. BIRGIT SEELBACH-GÖBEL
FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE

Möglichkeiten der Prädiktion einer Frühgeburt mittels PartoSure™-Test und transvaginaler sonographischer Zervixlängenmessung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Eva Viola Rampmaier

2021

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. BIRGIT SEELBACH-GÖBEL
FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE

Möglichkeiten der Prädiktion einer Frühgeburt mittels PartoSure™-Test und transvaginaler sonographischer Zervixlängenmessung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Eva Viola Rampmaier

2021

Dekan: Prof. Dr. med. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Birgit Seelbach-Göbel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Fleck

Tag der mündlichen Prüfung: 02.09.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung in das Thema	3
1.1	Terminologie und Definition der Frühgeburt	3
1.2	Epidemiologie.....	3
1.3	Ätiologie der Frühgeburt	5
1.4	Risikofaktoren für das Erleiden einer Frühgeburt	7
1.5	Prävention der Frühgeburt	8
1.6	Prädiktionsmöglichkeiten und Diagnostik einer drohenden Frühgeburt.....	10
1.7	Therapie der drohenden Frühgeburt	16
1.8	Fazit der Einleitung	17
2	Fragestellung	18
3	Material und Methoden.....	19
3.1	Studiendesign.....	19
3.2	Patientenkollektiv	19
3.3	Untersuchungsablauf	19
3.4	Datenerhebung.....	20
3.5	Datenauswertung	21
3.6	Verwendete Programme	22
4	Ergebnisse	23
4.1	Allgemeine Beschreibung des Patientenkollektivs.....	23
4.2	Erhobene Parameter am Tag der Vorstellung und Untersuchung	24
4.3	Daten zum stationären Aufenthalt	26
4.4	Daten zur Entbindung	29
4.5	Outcome der Neugeborenen	33
4.6	Statistische Auswertung der verschiedenen Testverfahren	35
5	Diskussion.....	42
5.1	Relevanz des Themas	42

5.2	Allgemeine Ergebnisse der Studie im Vergleich mit aktueller Literatur bzw. der Grundgesamtheit Deutschlands aus dem Jahr 2014	43
5.3	Einschätzung des Risikoprofils unseres Kollektivs	52
5.4	Prädiktion mittels Zervixlängenmessung	53
5.5	Prädiktion mittels PartoSure™	56
5.6	Vergleich PartoSure™ vs. Zervixlängenmessung	57
5.7	Kombination aus Zervixlängenmessung und PartoSure™	58
5.8	Vorhersagekraft des PartoSure™ in verschiedenen Risikokollektiven	59
5.9	Aktuelle Leitlinien und Empfehlungen	61
5.10	Einschränkungen	62
5.11	Finanzierung und Interessenskonflikte	63
6	Zusammenfassung	64
7	Literaturverzeichnis	65
8	Anhang	77
9	Tabellenverzeichnis	79
10	Abbildungsverzeichnis	81
11	Abkürzungsverzeichnis	82
12	Danksagung	

1 Einleitung in das Thema

Trotz eklatanter Fortschritte in der Intensivmedizin stellt die Frühgeburtlichkeit weiterhin eines der größten Probleme in der Neonatologie dar. Bei steigender Inzidenz steht die Frühgeburt an erster Stelle der neonatalen Sterblichkeit (Blencowe et al. 2012; Liu et al. 2012). Allerdings gebären nur circa 10 % der Frauen, welche mit einer drohenden Frühgeburt im Krankenhaus vorstellig werden, innerhalb von sieben Tagen (Tsoi et al. 2003). Der 2015 entwickelte Parto-Sure™-Test (Parsagen Diagnostics Inc., Boston, MA, USA) soll durch den Nachweis von PAMG-1 aus dem Zervikovaginalsekret diejenigen Frauen aus dieser Gruppe identifizieren, welche innerhalb der nächsten sieben bzw. 14 Tage gebären. Diese Dissertation befasst sich im Rahmen einer prospektiv angelegten Studie mit dem Vergleich der Vorhersagekraft des Parto-Sure™ mit der Vorhersagekraft der transvaginalen, sonographischen Zervixlängenmessung zur Prädiktion der drohenden Frühgeburt. Die Einleitung soll dabei mit aktuellen Daten die Relevanz des Themas verdeutlichen und das derzeitige klinische Management erläutern.

1.1 Terminologie und Definition der Frühgeburt

Der Begriff „Frühgeburt“ bezeichnet alle Neugeborenen, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche post menstruationem (im Folgenden als SSW bezeichnet) zur Welt kommen. Zur Abgrenzung einer Frühgeburt von einem Abort hilft die Definition der Lebendgeburt der WHO. Diese definiert als Lebendgeburt die Ausstoßung eines Fetus, unabhängig von dessen Gestationsalter, wenn dieser Lebenszeichen wie Atmung, Willkürmotorik oder ein Pulsieren der Nabelschnur zeigt. Beim Fehlen dieser Lebenszeichen wird von einer Totgeburt gesprochen. Dabei sollen Feten ab einem Gestationsalter von 22 SSW bzw. ab einem Geburtsgewicht des Fetus von mehr als 500 g oder einer Körperlänge von mehr als 25 cm berücksichtigt werden (World Health Organization 2011). Aufgrund der großen Zeitspanne wird die Gruppe der Frühgeborenen unterteilt in extrem frühe Frühgeburten (unter 28+0 SSW), sehr frühe Frühgeburten (28+0 SSW bis 31+6 SSW) und späte Frühgeburten (ab 32+0 SSW) (Schneider et al. 2011; World Health Organization 2011).

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Steigende Inzidenz der Frühgeburt

In den letzten Jahren stieg die weltweite Inzidenz der Frühgeburt an. Weltweit wurden 2010 circa 15 Millionen Kinder zu früh geboren (Blencowe et al. 2012), 2005 waren es noch circa 13 Millionen (Beck et al. 2010). Die Inzidenz schwankte 2005 zwischen 11,9 % in Afrika und

6,2 % in Europa (Beck et al. 2010). Für Deutschland wurde in den letzten Jahren eine relativ konstante Inzidenz von circa 9 % aller Lebend- und Totgeborenen angegeben (AQUA-Institut 2015; BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH 2009).

1.2.2 Mortalität der Frühgeborenen

Die perinatale und die neonatale Mortalitätsrate sind wichtige Qualitätskriterien im nationalen und internationalen Vergleich der Gesundheitssysteme. Die perinatale Mortalität umfasst alle Todesfälle innerhalb der ersten sieben Lebenstage sowie tot geborene Feten ab der 22. SSW, einem Geburtsgewicht von 500 g oder einer Körperlänge von mehr als 25 cm. Die perinatale Mortalitätsrate wird auf die Gesamtzahl der Geburten (Lebend- und Totgeburten) bezogen und in Promille angegeben. Die neonatale Mortalität beschreibt den Tod innerhalb der Neonatalperiode, also innerhalb der ersten 28 Lebenstage. Die Mortalitätsrate wird auf die Anzahl der Lebendgeburten bezogen und ebenfalls in Promille angegeben (World Health Organization 2011). Die Komplikationen einer Frühgeburt stellen den Hauptgrund der neonatalen Sterblichkeit weltweit dar. Bei Kindern unter fünf Jahren stehen die Frühgeburt und ihre Folgen mittlerweile ebenfalls an zweiter Stelle der Ursachen der Sterblichkeit. Weltweit entspricht dies circa 35 % aller neonatalen Todesfälle und 14 % der Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren (Liu et al. 2012).

Besonders betroffen sind hierbei die extrem frühen Frühgeburten (< 28+0 SSW). Mit steigendem Gestationsalter nimmt die Perinatalsterblichkeit deutlich ab. In der groß angelegten französischen EPIPAGE-2 Kohorten-Studie wurde deutlich, dass sich vor allem Frühgeburten mit einem Gestationsalter von 22 und 23 SSW an der Grenze der Überlebensfähigkeit befinden. Keines der 430 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 22 SSW überlebte und lediglich eines von 414 mit 23 SSW. Ab der 24. SSW wurde ein deutlich verbessertes Outcome festgestellt. Hier überlebten 58 von 404 Neugeborenen mit 24 SSW und 182 von 435 Neugeborenen mit 25 SSW (Ancel et al. 2015).

In Deutschland betrug die perinatale Mortalitätsrate im Jahr 2014 insgesamt 4,7 ‰. Für die extremen Frühgeburten (< 28+0 SSW) lag diese bei 324,1 ‰, für die sehr frühen Frühgeburten (28+0 bis 31+6 SSW) bei 71,3 ‰ und für die späten Frühgeborenen (> 32+0 SSW) bei 14,3 ‰. Ab der 37. Schwangerschaftswoche ließ sich ein deutlicher Rückgang der Mortalität auf 1,1 ‰ feststellen. Ab 41+0 SSW stieg die perinatale Mortalität wieder leicht an auf 2 ‰ (AQUA-Institut 2015).

Insgesamt konnte in den entwickelten Nationen in den letzten Jahrzehnten durch die medizinischen Fortschritte in der Neonatologie die gesamte Neonatalmortalität deutlich gesenkt werden (Stoll et al. 2015; Costeloe et al. 2012; Ananth et al. 2005; Emsley et al. 1998).

1.2.3 Morbidität der Frühgeborenen

Ob die erhöhte Überlebenschance zu Lasten der Morbidität geht, ist unklar. Während Emsley et al. in England 1998 einen Anstieg der Morbidität bei Neugeborenen zwischen 23 und 25 SSW feststellen konnten (Emsley et al. 1998), wurde später im Rahmen der EPICure-Studie eine gleichbleibende Morbidität festgestellt (Costeloe et al. 2012). Die EPIPAGE-2-Studie in Frankreich verzeichnete sogar einen Rückgang der Morbidität für Frühgeborene ab der 25. SSW (Ancel et al. 2015). Mit steigendem Gestationsalter ist eine Abnahme der Morbidität zu erwarten (Hack and Fanaroff 2000). Insgesamt betroffen sind jedoch nicht nur die extrem frühen Frühgeburten, sondern auch die späten, für welche immer noch eine erhöhte Morbidität und Mortalität gegenüber Termingeborenen gezeigt wurde (Bulut et al. 2016). Klassische Krankheitsbilder, die aus der Unreife der Organe der Frühgeborenen resultieren, sind unter anderem das akute Atemnotsyndrom, chronische Lungenerkrankungen, Zerebralpareesen, nekrotisierende Enterokolitiden, nosokomiale Infektionen und Frühgeborenen-Retinopathien (Behrman and Butler 2007).

1.3 Ätiologie der Frühgeburt

Es wird zwischen spontaner und indizierter Frühgeburt unterschieden. Die spontane Frühgeburt wird unterteilt in die Geburtsauslösung durch vorzeitige Wehentätigkeit oder durch einen frühen vorzeitigen Blasensprung. Eine indizierte Frühgeburt liegt vor, wenn auf Grund einer maternalen oder fetalen Gefährdung die Schwangerschaft durch ärztliche Intervention, also durch medikamentöse Geburtseinleitung oder einen Kaiserschnitt, vorzeitig beendet wird. Die vorzeitige Wehentätigkeit, der frühe vorzeitige Blasensprung und die indizierte Frühgeburt sind für je circa ein Drittel aller Frühgeburten ursächlich. Diese drei Mechanismen werden wiederum durch zahlreiche pathogenetische Faktoren verursacht und bilden die Endstrecke der Geburtsauslösung. Die verschiedenen pathogenetischen Faktoren lassen sich in folgende vier Kategorien zusammenfassen:

- aufsteigende oder systemische Infektionen
- Plazentationsstörungen, bspw. Plazenta praevia
- Uteruspathologien, bspw. Uterus myomatosus oder Zervixinsuffizienz

- fetale Pathologien (Schneider et al. 1994)

1.3.1 Spontane Frühgeburt

Die spontane Frühgeburt wird entweder durch vorzeitige Wehentätigkeit oder durch einen frühen vorzeitigen Blasensprung ausgelöst. Zervixwirksame Wehen liegen vor, wenn zusätzlich zu anhaltenden Uteruskontraktionen eine Zervixverkürzung und eine Muttermundseröffnung auftreten. Definitionsgemäß müssen hierbei mindestens vier schmerzhafte Uteruskontraktionen pro 20 Minuten, bzw. mindestens acht pro 60 Minuten stattfinden (DGGG et al. 2019; Schneider et al. 2011). Für die Auslösung der vorzeitigen Wehen ist der fetomaternaler Grenzübergang von entscheidender Bedeutung. Während der Schwangerschaft bilden die geburtsauslösenden und schwangerschaftserhaltenden Hormone ein Gleichgewicht und sind somit für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft zuständig. Einige Faktoren können dieses Gleichgewicht stören. Zu nennen sind beispielsweise Infektionen, Überdehnung des Myometriums, retroplazentare Blutungen und die Aktivierung der maternalen und fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Von vorzeitigen, zervixwirksamen Wehen ist die Zervixinsuffizienz abzugrenzen. Zervixinsuffizienz bezeichnet eine schmerzlose Zervixverkürzung und -erweichung, sowie eine Eröffnung des Zervikalkanals. Da dabei keine Wehen auftreten, verläuft die Zervixinsuffizienz symptomfrei und wird oft nur in Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen diagnostiziert (Schneider et al. 2011). Risikofaktoren hierbei sind vor allem vorangegangene Operationen an der Zervix wie z.B. eine Konisation, ein induzierter Abort, ein Abort im 2. Trimester oder Verletzungen z.B. bei einer vorherigen Geburt (Roman et al. 2016). Für Schwangere mit Zervixinsuffizienz konnte ein signifikant erhöhtes Frühgeburtsrisiko festgestellt werden (Halimi et al. 2017; Lynch et al. 2014).

Rupturiert die Fruchtblase am Ende der Eröffnungsperiode, bei vollständig eröffnetem Muttermund, entspricht dies einem rechtzeitigen Blasensprung (Dudenhausen et al. 2011). Ein vorzeitiger Blasensprung („Premature rupture of membranes“, „PROM“) entspricht einer Ruptur der Fruchtblase vor dem Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit. Ein früher vorzeitiger Blasensprung („Preterm premature rupture of membranes“, „PPROM“) tritt definitionsgemäß vor der vollendeten 37. SSW auf (Schneider et al. 2011). Die Überlebenschancen des Fetus bei einem PPROM vor der 24. SSW sind besonders schlecht. Nur circa 66 % dieser Schwangerschaften enden in einer Lebendgeburt und die Baby-take-home Rate beträgt nur circa 44 % (Sim et al. 2017).

1.3.2 Ärztlich indizierte Frühgeburt

In den letzten Jahren hat die Zahl der indizierten Geburtseinleitungen deutlich zugenommen und somit auch zu dem Anstieg der Frühgeburtenrate beigetragen. Gleichzeitig konnte hierdurch aber die perinatale Sterblichkeit gesenkt werden (Ananth et al. 2005). Sowohl maternale als auch fetale Krankheiten, Infektionen oder Pathologien können Grund für eine indizierte Frühgeburt sein. Die häufigsten maternalen Ursachen der indizierten Geburtseinleitung sind hypertensive Schwangerschaftserkrankungen wie Präeklampsie oder das HELLP-Syndrom gefolgt von intrauterinen Infektionen (van Eerden et al. 2014).

1.4 Risikofaktoren für das Erleiden einer Frühgeburt

Das Risiko eine Frühgeburt zu erleiden wird durch verschiedene Faktoren begünstigt. Die einzelnen Faktoren können sich dabei gegenseitig beeinflussen (Murphy 2007). Einigen Studien gelang es, einzelne Risikofaktoren zu identifizieren und deren Relevanz statistisch zu belegen. Dazu gehören beispielsweise maternale Faktoren wie das Alter (Meis et al. 1995) oder das Ausgangsgewicht bzw. der BMI (Halimi asl et al. 2017; Lynch et al. 2014; Meis et al. 1995) und Umweltfaktoren wie der sozioökonomischer Status (Meis et al. 1995) und Nikotin- bzw. Zigarettenkonsum (Halimi asl et al. 2017; Lynch et al. 2014; Meis et al. 1995). Eine weitere wichtige Rolle spielen Faktoren, die die aktuelle Schwangerschaft und die geburtshilfliche Vorgeschichte der Frau betreffen. Dazu zählen beispielsweise ein kurzes Zeitintervall zwischen aufeinanderfolgenden Schwangerschaften (Halimi asl et al. 2017) und ein vorangegangener Abort (Lynch et al. 2014; Meis et al. 1995; Haas et al. 1991) oder eine vorangegangene Frühgeburt (Lynch et al. 2014; Haas et al. 1991). In Hinblick auf die steigende Inzidenz der Frühgeburten, lohnt sich ein Blick auf den Schwangerschaftsmodus und die Inanspruchnahme assistierter Reproduktionsmaßnahmen als relevante Risikofaktoren. Im Rahmen einer Studie des europäischen PERISTAT-Projektes zeigte sich, dass 18–25 % der Frühgeburten auf Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen sind. In Deutschland endeten 53,3 % der Mehrlingsschwangerschaften vor der 37. SSW. Das relative Risiko für eine Frühgeburt bei Mehrlingsschwangerschaften im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften lag in Deutschland bei 8,7 (Blondel et al. 2006). Der Anteil der Mehrlingsschwangerschaften an der Gesamtheit aller Schwangerschaften nahm dabei in den letzten Jahren zu. Zwischen 2008 und 2014 stieg der Anteil der Mehrlingsschwangerschaften in Deutschland von 1,7 % (BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GmbH 2009) auf 1,93 % (AQUA-Institut 2015). Die Anzahl der assistierten Reproduktionsbehandlungen hat in Deutschland in den letzten Jahren ebenfalls deutlich zugenommen. Den

742 Behandlungen im Jahr 1982 stehen circa 99.700 Behandlungen im Jahr 2015 und 104.000 Behandlungen im Jahr 2016 entgegen. Von den knapp 21.000 Kindern, welche im Jahr 2015 in Deutschland als Folge von assistierten Reproduktionsbehandlungen geboren wurden, handelte es sich in 33,1 % um Zwillinge und in 1,4 % um Drillinge (Blumenauer et al. 2017). Unabhängig von der erhöhten Prävalenz von Mehrlingsschwangerschaften, stellt die Reproduktionsbehandlung einen Risikofaktor für eine Frühgeburt dar (Halimi et al. 2017; Pinborg et al. 2013). Die genauen Ursachen sind noch nicht erforscht (Pinborg et al. 2013).

1.5 Prävention der Frühgeburt

Ziel der Primärprävention ist es, durch eine günstige Ausgangssituation das Risiko einer Frühgeburt zu minimieren. Im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge ist daher die Aufklärung und Beratung der Schwangeren sinnvoll. Dabei sollte über den physiologischen Verlauf einer Schwangerschaft sowie über Risikofaktoren, Symptome und Folgen einer Frühgeburt aufgeklärt werden (DGGG et al. 2019; Schneider et al. 2011).

Bei der Sekundärprävention steht die Identifizierung und Therapie der asymptomatischen Risikoschwangerschaften im Vordergrund (Schneider et al. 2011). Die individuellen Risikofaktoren für eine Frühgeburt sollten frühzeitig bei jeder Schwangeren erfasst werden, um Risikoschwangerschaften zu identifizieren und um gegebenenfalls engmaschigere Kontrollen zu veranlassen (DGGG et al. 2019). Eine ausführliche Anamnese und verschiedene Screeninguntersuchungen dabei hilfreich sein. Aufgrund der multifaktoriellen Genese der Frühgeburt ist dies jedoch nicht immer einfach. Bisher entwickelte Scoring Systeme wie beispielsweise das Creasy Scoring System (Creasy et al. 1980) konnten wegen der niedrigen Vorhersagekraft nicht überzeugen (Honest et al. 2004). Auch die Zervixlängenmessung sowie der Nachweis von fetalem Fibronectin im Vaginalsekret haben sich als allgemeines Screening von asymptomatischen Schwangeren nicht etabliert (DGGG et al. 2019; Faron et al. 1997).

1.5.1 Infektionsscreening

Infektionen im Urogenitaltrakt können sowohl Ursache eines frühen vorzeitigen Blasensprungs sein, als auch vorzeitige Wehentätigkeit auslösen (Schneider et al. 1994). Ein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie und deren anschließende Behandlung schien laut einer Studie mit einer Reduktion der Frühgeburtenrate assoziiert zu sein, jedoch war der richtige Zeitpunkt der Testung im Schwangerschaftsverlauf noch unklar (Smaill and Vazquez 2015). In der Regel erfolgt daher eine Urinteststreifen-Untersuchung (Ustix) bei jeder Vorstellung der

Schwangeren in der Schwangerenambulanz und bei der Schwangerenvorsorge. Das Vorhandensein einer bakteriellen Vaginose in der Frühschwangerschaft erhöht ebenfalls das Risiko eine Fehl- oder Frühgeburt zu erleiden (McGregor et al. 1995; Hay et al. 1994; Kurki et al. 1992). Für die antibiotische Therapie der bakteriellen Vaginose konnte jedoch in einer Cochrane-Studie kein positiver Einfluss auf die Frühgeburtenrate nachgewiesen werden. Ein allgemeines Screening ist demnach nicht indiziert (Brocklehurst et al. 2013). Auch eine prophylaktische Antibiotikatherapie für alle Schwangeren wurde in einer Cochrane-Analyse untersucht. Diese beeinflusste die Frühgeburtenrate ebenfalls nicht. Lediglich Frauen im Zustand nach Frühgeburt mit akuter bakterieller Vaginose schienen von einer Antibiotikatherapie zu profitieren (Thinkhamrop et al. 2015).

1.5.2 Progesteronapplikation

Die vaginale Applikation von Progesteron ist seit einigen Jahren Teil der Prävention einer Frühgeburt. Zahlreiche Meta-Analysen belegen eine Reduktion der Frühgeburtenrate (Romero et al. 2018; Romero et al. 2017; Kuon et al. 2015; Dodd et al. 2013). Dabei scheint die vaginale Applikation der intramuskulären Injektion durch eine geringere Nebenwirkungsrate überlegen zu sein (Kuon et al. 2015). Vor allem Frauen mit Einlingsschwangerschaften, die bereits eine Frühgeburt in der Anamnese hatten, profitierten von der Progesterontherapie. In diesem Kollektiv konnte eine gegenüber Placebos signifikante Reduktion des Risikos einer Frühgeburt vor der 34. und 37. Schwangerschaftswoche festgestellt werden (Kuon et al. 2015; Dodd et al. 2013). Zusätzlich konnte auch eine erniedrigte perinatale Mortalität (Kuon et al. 2015; Dodd et al. 2013) und neonatale Morbidität beobachtet werden (Dodd et al. 2013). Für Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 25 mm und einer Einlingsschwangerschaft konnte durch vaginales Progesteron ebenfalls eine niedrigere Frühgeburtenrate < 28 SSW und < 34 SSW, sowie eine verminderte neonatale Morbidität erzielt werden (Romero et al. 2018; Kuon et al. 2015; Dodd et al. 2013).

1.5.3 Chirurgische Intervention mittels Zerklage und totalen Muttermundsverschluss

Als interventionelle Präventionsmöglichkeit stehen die Zerklage oder der totale Muttermundsverschluss zur Verfügung. Darunter werden verschiedene Techniken des operativen Verschlusses der Zervix verstanden, um diese im Falle einer Zervixinsuffizienz mechanisch zu unterstützen. Der totale Muttermundsverschluss soll zusätzlich aufsteigende Infektionen verhindern (Alfirevic et al. 2017). Es wird zwischen der prophylaktischen, der indizierten und der Notfall-Zerklage unterschieden (Schneider et al. 2011). Die Risiken einer chirurgischen Intervention an der Zervix sollten nicht unterschätzt werden und gegenüber dem Nutzen abgewogen werden.

Typische Komplikationen des Eingriffs können Uteruskontraktionen, Infektionen und Blutungen sein (Alfirevic et al. 2017). Eine Senkung der Frühgeburtenrate konnte für die Zerklage für Frauen mit vorausgegangener Frühgeburt, Einlingsschwangerschaft und verkürzter Zervix nachgewiesen werden (Owen et al. 2009; Berghella et al. 2005). Die aktuelle Cochrane Meta-Analyse konnte ebenfalls einen Rückgang der Frühgeburtenrate bei Hochrisikoschwangeren zeigen (Alfirevic et al. 2017). In einem indirekten Vergleich konnte für dieses Risikokollektiv ein äquivalenter Effekt für vaginales Progesteron und eine Zerklage beschrieben werden (Conde-Agudelo et al. 2018). Frauen, die bis auf eine verkürzte Zervix keinerlei Symptome zeigen, sowie Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften scheinen hingegen nicht von einer Zerklage zu profitieren (Rafael et al. 2014; Berghella et al. 2005; Berghella et al. 2004).

1.6 Prädiktionmöglichkeiten und Diagnostik einer drohenden Frühgeburt

Bislang stehen zur Diagnostik der akut drohenden Frühgeburt neben der Durchführung eines Kardiotokogramms und der digitalen Palpation der Zervix die transvaginale, sonographische Messung der Zervixlänge und die Detektion von Biomarkern im Vaginalsekret zur Verfügung. Fetales Fibronectin (fFn), phosphoryliertes insulin-like growth factor binding Protein-1 (pIGFBP-1) und plazentares alpha-Mikroglobulin-1 (PAMG-1) sind derzeit empfohlene Biomarker (Di Renzo et al. 2017). Die DGGG empfiehlt in der aktuellen S2k-Leitlinie zum Thema Frühgeburtslichkeit eine primäre Messung der Zervixlänge und bei Ergebnissen zwischen 15 und 30 mm einen anschließenden Biomarker-Nachweis (DGGG et al. 2019).

1.6.1 Sonographische, transvaginale Messung der funktionellen Zervixlänge

Die Zervixlänge wird vom Ostium uteri externum (äußerer Muttermund) bis zum Ostium uteri internum (innerer Muttermund) gemessen. Die funktionellen Zervixlänge entspricht der Länge des geschlossenen Zervikalkanals. Bildet sich am Ostium uteri internum bereits ein sogenannter Trichter (eine Öffnung des inneren Muttermundes), muss dessen Länge abgezogen werden (siehe Abbildung 1) (Berghella et al. 1997).

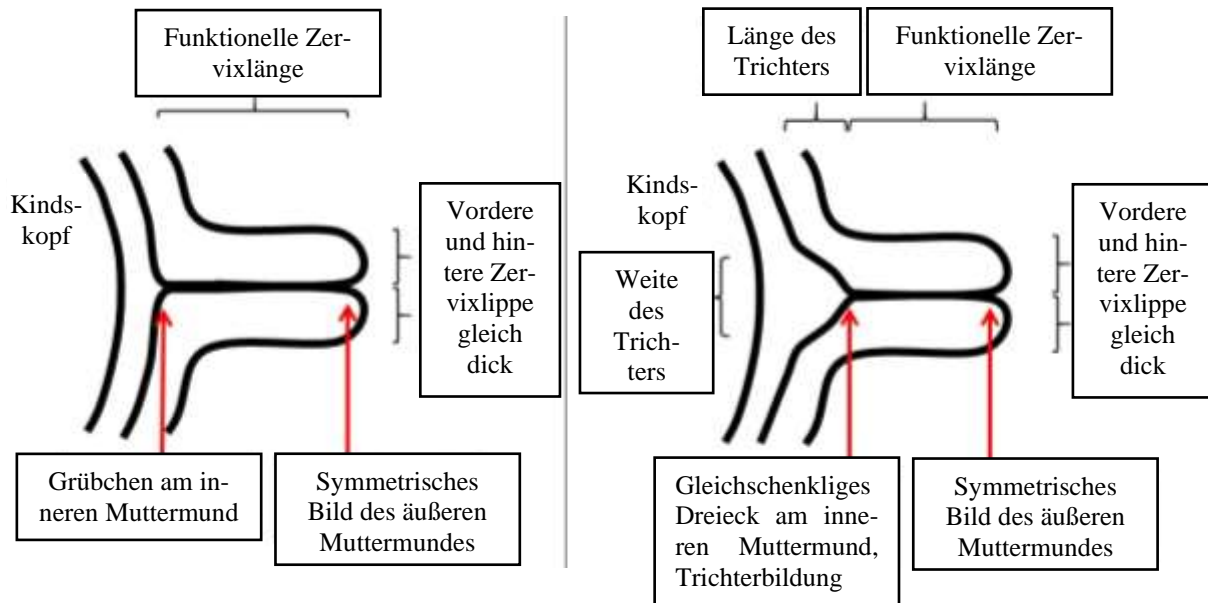


Abbildung 1: Schemazeichnungen der Zervix mit den Anforderungen an ein aussagekräftiges Ultraschallbild. Links: geschlossener innerer Muttermund, Rechts: Trichterbildung am inneren Muttermund (Berghella et al. 1997; Burger et al. 1997)

Der Vorteil der Zervixbeurteilung mittels transvaginaler Sonographie liegt in der Standardisierung und somit der Objektivität der Methode. Im Gegensatz zu einer Zervixdiagnostik via Palpation sind reproduzierbare Messungen möglich. Auch durch die Möglichkeit der Bestimmung einer Trichterbildung am inneren Muttermund ist die sonographische Diagnostik der Palpation überlegen (Burger et al. 1997).

Um reproduzierbare Werte zu erhalten, sind einige Anforderungen an die Messung gestellt. Die Ultraschallsonde sollte im vorderen Scheidengewölbe platziert werden, um die Zervix sagittal darzustellen (Schneider et al. 2011). Wird die Portio mit der Ultraschallsonde berührt, kann es zur Komprimierung des weichen Zervixgewebes kommen und die Messung kann verfälscht werden (Burger et al. 1997). Um dies zu verhindern, definierten Burger et al. (1997) folgende vier Kriterien für die transvaginale Zervixlängenmessung (siehe auch Abbildung 1):

1. Auf dem Bild muss der innere und äußere Muttermund zu sehen sein, um die Darstellung des gesamten Zervikalkanals sicherzustellen.
2. Der innere Muttermund wird im geschlossenen Zustand entweder als Linie oder Grübchen dargestellt, bei Tunnelbildung als gleichschenkliges Dreieck.
3. Der äußere Muttermund sollte symmetrisch erscheinen.
4. Die vordere und hintere Lippe der Zervix sollten gleich dick dargestellt sein (Burger et al. 1997).

Es sollten mehrere Messungen erfolgen und der kürzeste Wert der funktionellen Zervixlänge dokumentiert werden (Hoesli et al. 2003).

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) spricht in ihrer Leitlinie ab einer Länge von ≤ 25 mm vor 34+0 SSW von einer verkürzten Zervix (DGGG et al. 2019). In Studien haben sich Grenzwerte von ≤ 15 mm und ≤ 25 mm etabliert. Mit zunehmender Zervixlänge sinkt das Risiko für eine Frühgeburt (Hassan et al. 2000; Iams et al. 1996). Hassan et al. (2000) fanden in ihrer Studie mit über 6500 Patientinnen heraus, dass Frauen mit einer spontanen Frühgeburt vor 32+0 SSW eine signifikant kürzere Zervixlänge ($32,9 \text{ mm} \pm 9,9 \text{ mm}$) hatten als Frauen, die am Termin entbanden ($37,7 \pm 6,4 \text{ mm}$). 64 % aller Probandinnen mit einer Zervixlänge von ≤ 15 mm gebaren vor der 37. SSW, das durchschnittliche Gestationsalter bei Geburt lag in dieser Gruppe bei 33,0 SSW. In dieser Studie wurde die Zervixlängenmessung zwischen der 14. und 24. SSW durchgeführt. (Hassan et al. 2000).

Die transvaginale Zervixlängenmessung wird aktuell nicht als allgemeines Screening bei asymptomatischen Schwangeren empfohlen, sondern nur bei symptomatischen Schwangeren oder Schwangeren mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt (DGGG et al. 2019). In einer Meta-Analyse mit 24 Studien errechneten Boots et al. für die transvaginale Zervixlängenmessung mit dem Grenzwert von ≤ 15 mm für Frauen mit drohender Frühgeburt eine gepoolte Sensitivität von 74 % und eine gepoolte Spezifität von 89 % für eine Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen (Boots et al. 2014).

1.6.2 Nachweis von fetalem Fibronectin im Zervikovaginalsekret

Fetales Fibronectin (fFn) ist eine Isoform des Fibronectin und kommt beispielsweise in der extrazellulären Matrix der fetalen Membranen, im Fruchtwasser und im Plazentagewebe vor (Di Renzo et al. 2017). Das Risiko einer Frühgeburt scheint mit steigender fFn-Konzentration im Zervikovaginalsekret zu steigen (Bruijn et al. 2016). Den größten Nutzen soll der Nachweis von fetalem Fibronectin in der Diagnostik einer spontanen Frühgeburt innerhalb der nächsten 7–10 Tage bei symptomatischen Patientinnen haben (Honest et al. 2002). Melchor et al. errechneten in ihrer Meta-Analyse mit über 7000 Patientinnen mit Symptomen einer drohenden Frühgeburt eine Sensitivität von 58 %, eine Spezifität von 84 %, einen PPV von 34 %, einen NPV von 93 %, eine LR+ von 3,63 und eine LR– von 0,5 für eine Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen (Melchor et al. 2018). Als generelles Screening im Niedrigrisiko-Kollektiv ist der Nachweis von fetalem Fibronectin aufgrund der niedrigen Sensitivität nicht geeignet (DGGG et al. 2019; Faron et al. 1997).

1.6.3 Nachweis von phosphoryliertem insulin-like growth factor binding protein-1

Ein weiteres im Zervikalsekret nachweisbares Protein ist das phosphorylierte insulin-like growth factor binding protein-1, kurz phIGFBP-1. Es wird von den Deziduazellen gebildet und soll im Rahmen der Zervixreifung bei Geburtsbestrebungen in das Vaginalsekret abgegeben werden (Nuutila et al. 1999). Auch für den Nachweis von phIGFBP-1 wurde ein Schnelltest entwickelt (Di Renzo et al. 2017). Ein Vorteil des phIGFBP-1 ist, dass weder Urin noch Samenflüssigkeit dessen Konzentration im Zervikovaginalsekret erhöhen und somit das Testergebnis nicht verfälschen können (Rutanen 2000). In der Meta-Analyse von Melchor et al. schnitt der phIGFBP-1-Nachweis ähnlich ab wie der PAMG-1- oder fFn-Nachweis (gepoolte Sensitivität 93 %, gepoolte Spezifität 76 %, PPV 35 %, NPV 99 %, LR+ 3,8, LR– 0,09). Dabei handelte es sich um ein symptomatisches Kollektiv und die Vorhersage einer Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen. Der PPV und insbesondere die LR+ des PAMG-1-Nachweises waren jedoch den Werten des phIGFBP-1-Nachweis signifikant überlegen (Melchor et al. 2018).

1.6.4 Nachweis des plazentaren alpha-Mikroglobulin-1 mittels PartoSure™ im Zervikovaginalsekret

Mit dem PartoSure™-Schnelltest wurde ein neuer Biomarker-Nachweis entwickelt. Der PartoSure™ weist qualitativ ein Vorkommen des plazentaren alpha-Mikroglobulin-1 (PAMG-1) im Vaginalsekret nach. PAMG-1 ist ein Glykoprotein, welches während der gesamten Schwangerschaft von Deziduazellen gebildet wird (Parsagen Diagnostics Inc. 2015). Im Fruchtwasser kommt es in einer Konzentration von 2000 ng/ml bis 25000 ng/ml vor, während es im Vaginalsekret deutlich niedriger konzentriert ist (0,05 ng/ml bis 0,2 ng/ml). Aufgrund dieser Konstellation wurde der PAMG-1-Nachweis mittels AmniSure™ ursprünglich für die Detektion eines Blasensprungs entwickelt. Für einen positiven AmniSure™ war eine PAMG-1-Konzentration von 5 ng/ml nötig (Cousins et al. 2005). Der PartoSure™ soll bereits bei einer Konzentration von 1 ng/ml positiv ausfallen. Trotz des im Vergleich deutlich höheren Grenzwertes erhielten einige Frauen falsch-positive AmniSure™-Ergebnisse. In darauf folgenden Untersuchungen bei Schwangeren am Entbindungstermin oder mit Frühgeburtsbestrebungen wurde der Verdacht nahe gelegt, dass eine erhöhte PAMG-1-Konzentration im Vaginalsekret ein Hinweis auf die bevorstehende Geburt sein könnte (Lee et al. 2012; Lee et al. 2009). Aktuell existieren zwei Erklärungen zu der Frage, wie das Glykoprotein durch die intakten fetalen Membranen aus dem Fruchtwasser ins Zervikovaginalsekret gelangen könnte. Eine Theorie besagt, dass durch entzündliche Prozesse kleine Risse in den fetalen Membranen entstehen würden und kleinste Mengen Fruchtwasser ins Vaginalsekret übertreten könnten. Die zweite Theorie sieht dagegen die Transudation durch vorbestehende Poren in den chorioamniotischen Membranen als Ursache,

welche durch die Uteruskontraktionen bei Wehentätigkeit verstärkt werden soll (Parsagen Diagnostics Inc. 2015). Der PartoSure™ soll ab einer PAMG-1-Konzentration von 1 ng/ml positiv reagieren. Verunreinigungen wie Urin, Samenflüssigkeit, geringe Mengen an Blut oder vaginale Infektionen sollen dabei keinen Einfluss auf das Testergebnis haben. Laut Hersteller kann jedoch das Vorhandensein einer Plazenta praevia oder eine vorangegangene digital-vaginale Untersuchung das Testergebnis verfälschen (Parsagen Diagnostics Inc. 2015).

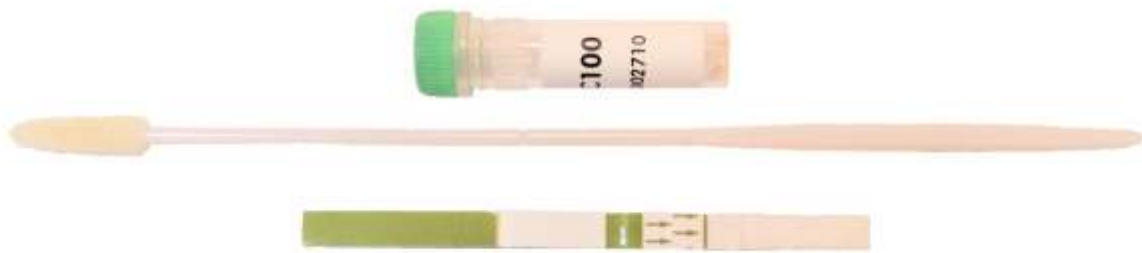


Abbildung 2: Inhalt des PartoSure™-Testsets. Der Abstrichtupfer und der Teststreifen wurden zur besseren Darstellung aus der sterilen Verpackung entnommen

Ein PartoSure™-Testset besteht aus einem sterilen Tupfer, einem Fläschchen mit Lösungsmittel und einem Teststreifen (siehe Abbildung 2). Eine Kopie der mitgelieferten Gebrauchsanweisung findet sich im Anhang (Abbildung 10 und 11). Während der klinischen Untersuchung wird mit dem sterilen Tupfer Vaginalsekret entnommen. Der Abstrichtupfer soll dabei laut Gebrauchsanweisung 30 Sekunden im Vaginalkanal verweilen. Anschließend wird der Abstrichtupfer in das Fläschchen mit Lösungsmittel überführt und das Vaginalsekret durch Drehen in das Lösungsmittel extrahiert. Das Lösungsmittel besteht aus 0,9 % NaCl, 0,05 % Natriumazid (NaN₃) und 0,01 % Titron. Nach 30 Sekunden kann der Abstrichtupfer entnommen und verworfen werden. Der immunochromatographische Nachweis erfolgt auf dem Teststreifen, welcher anschließend in das Fläschchen gesteckt wird. Der Teststreifen besteht aus einem Saugvlies, einem reaktiven Abschnitt mit monoklonalen, gold-konjugierten Anti-PAMG-1-Antikörpern, dem Bereich der Test- und Kontrollbande und einer Nitro-Zellulose-Membran (siehe Abbildung 3). Über das Saugvlies wird das Gemisch aus Lösungsmittel und Sekret aufgenommen und wandert entlang des Teststreifens zum reaktiven Abschnitt. Im Sekret vorhandene PAMG-1-Antigene werden dort an die monoklonalen, gold-konjugierten Anti-PAMG-1-Antikörper gebunden. Diese Antigen-Antikörper-Komplexe werden durch einen zweiten Anti-PAMG-1-Antikörper im Bereich der Testbande immobilisiert und dadurch sichtbar gemacht. Ungebundene

Antigen-Antikörper-Komplexe wandern weiter und bilden durch einen weiteren Antikörper den Kontrollstreifen. Nach fünf Minuten soll der Teststreifen aus dem Fläschchen entnommen werden. Das positive Testergebnis wird durch zwei Streifen angezeigt. Sind keine PAMG-1-Antigene im Vaginalsekret vorhanden, bildet sich nur die Kontrollbande aus. Erscheint kein Streifen, ist der Test ungültig (Parsagen Diagnostics Inc. 2015).

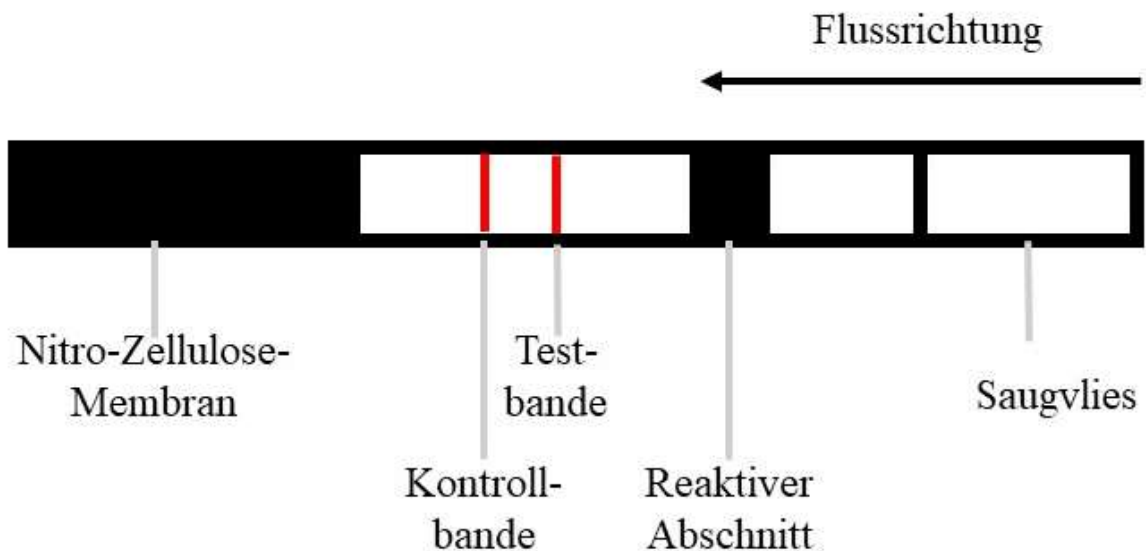


Abbildung 3: Schemazeichnung eines PartoSure™-Teststreifens

Als Zielgruppe beschreibt der Hersteller schwangere Frauen zwischen 20+0 SSW und 36+6 SSW mit Symptomen der drohenden Frühgeburt, einer intakten Fruchtblase und einer zervikalen Weitung von maximal drei Zentimetern. Bei einem negativen Testergebnis soll die Wahrscheinlichkeit für eine Geburt innerhalb der nächsten 7–14 Tage gering sein, bei einem positiven Ergebnis sei wahrscheinlich mit einer Geburt in den nächsten sieben Tagen zu rechnen. Dabei verweist der Hersteller auf die Studie von Nikolova et al. aus dem Jahr 2015 (Parsagen Diagnostics Inc. 2015). Diese errechnete für eine Geburt innerhalb der nächsten sieben Tage eine Sensitivität von 80 %, eine Spezifität von 95 %, einen PPV von 76 % und einen NPV von 96 %. Für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen lag die Sensitivität bei 63 %, die Spezifität bei 96 %, der PPV bei 81 % und der NPV bei 89 % (Nikolova et al. 2015). In der Meta-Analyse von Melchor et al. schnitt der PAMG-1-Nachweis durch einen signifikant höheren PPV und eine signifikant höhere LR+ im Vergleich zum fFN-Nachweis oder phIGFBP-1 bei der Vorhersage einer Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen im symptomatischen Kollektiv am besten ab (SN 76 %, SP 97 %, PPV 76 %, NPV 97 %, LR+ 22,51, LR– 0,24) (Melchor et al. 2018).

1.7 Therapie der drohenden Frühgeburt

Die Therapie der drohenden Frühgeburt dient dem Zweck, das Outcome des Fetus im Falle der Geburt zu verbessern. Je nach zugrunde liegendem Auslöser kann dies auch heißen, die Schwangerschaft schnellstmöglich zu beenden. Liegen keine Kontraindikationen vor, ist eine Verzögerung der Geburt um circa 48 Stunden anzustreben, um folgende Maßnahmen durchführen zu können:

- Verlegung der Schwangeren in ein Perinatalzentrum der Versorgungsstufe I oder II
- Durchführung einer RDS-Prophylaxe (DGGG et al. 2019)

1.7.1 Tokolyse

Tokolytika sind Medikamente, welche über verschiedene Mechanismen das Sistieren der Uteruskontraktionen bewirken sollen. Sie behandeln nicht deren Ursache, sondern dienen letztendlich nur der Symptombehandlung (Schneider et al. 2011). Der Einsatz von Tokolytika sollte nur nach ausführlicher Abwägung der kindlichen und mütterlichen Situation erfolgen (NICE 2015). Aktuell wird die Wehenhemmung zwischen 22+0 SSW und 33+6 SSW empfohlen (DGGG et al. 2019). Allgemeine Kontraindikationen der Tokolyse sind:

- Mütterlicher Notfall: z.B. hämodynamische Instabilität, Eklampsie
- Fetale Komplikationen: Intrauteriner Fruchttod, nicht lebensfähiger Fetus
- V.a. Fetale Hypoxie
- Chorioamnionitis
- Vorzeitige Plazentalösung mit Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung
- Gestationsalter > 36+6 SSW oder < 22+0 SSW
- Spezifische Unverträglichkeiten gegenüber den Medikamenten (DGGG et al. 2019)

Ein schwangerschaftsverlängernde Effekt konnte bisher für Betasympathomimetika, Oxytozin-Antagonisten, Kalziumantagonisten, Prostaglandinsynthesehemmer und NO-Donatoren nachgewiesen werden (DGGG et al. 2019; Haas et al. 2009; Gyetvai et al. 1999). Die DGGG empfiehlt in ihrer neuen S2k-Leitlinie zum Thema Frühgeburtlichkeit die Tokolyse mittels Atosiban, Nifedipin oder Indometacin, obwohl für die beiden Letztgenannten die Zulassung in Deutschland fehlt (DGGG et al. 2019).

1.7.2 Antibiotikatherapie

Ein routinemäßiger Einsatz von Antibiotika bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt und intakten Amnionmembranen konnte keinen schwangerschaftsverlängernden Effekt bewirken. Auch das Outcome des Kindes wurde nicht positiv von der Antibiotikatherapie beeinflusst

(Flenady et al. 2013). Die DGGG rät in ihrer Leitlinie von einer Antibiotikatherapie mit dem Ziel der Schwangerschaftsverlängerung bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit ohne PPRM ab (DGGG et al. 2019). Frauen mit frühem, vorzeitigem Blasensprung scheinen hingegen von einer Antibiotikatherapie zu profitieren. Hierfür konnte sowohl eine Schwangerschaftsverlängerung als auch eine Reduktion der neonatalen Morbidität erreicht werden. Die perinatale Mortalität veränderte sich jedoch nicht signifikant (Kenyon et al. 2013).

1.7.3 Induktion der Lungenreifung (RDS-Prophylaxe)

Das Atemnotsyndrom (RDS, respiratory-distress-syndrom) stellt eine Hauptkomplikation der Frühgeburt dar und ist führende Ursache der Perinatalsterblichkeit. Verursacht wird das Syndrom durch die fehlende Reife der kindlichen Lunge zum Zeitpunkt der Frühgeburt. Die RDS-Prophylaxe entspricht einer antenatalen Gabe von Kortikosteroiden (Schneider et al. 2011), wodurch die Reifung der fetalen Lunge beschleunigt wird (Ballard and Ballard 1995). In der aktuellen Cochrane-Studie konnte dadurch eine verringerte perinatale und neonatale Sterblichkeit bestätigt werden. Die Rate der RDS-Fälle konnte demnach um 34 % gesenkt werden, die der schweren Fälle um 41 % (Roberts et al. 2017). Der empfohlene Zeitraum für die RDS-Prophylaxe bei drohender Frühgeburt liegt zwischen der 24. und 34. SSW (NIH Consensus Conference 1995), bei geplanter maximalinvasiver Therapie sogar bereits ab 22+0 SSW (DGGG et al. 2019). Der richtige Zeitpunkt der RDS-Prophylaxe im Verhältnis zur Geburt scheint jedoch einen Einfluss auf das Outcome der Neugeborenen zu haben. Ein verbessertes Outcome der Neugeborenen konnte vor allem gezeigt werden, wenn der Abstand zwischen RDS-Prophylaxe und Geburt mindestens 24 Stunden und maximal 7 Tage betrug (Norberg et al. 2017). Dieses kurze Zeitfenster verdeutlicht die Notwendigkeit eines Tests, der adäquat die bevorstehende Frühgeburt in diesem Zeitraum vorhersagen kann.

1.8 Fazit der Einleitung

Bei der Frühgeburt handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen mit steigender Inzidenz (DGGG et al. 2019). Weltweit stellt die Frühgeburt die führende Ursache der neonatalen Sterblichkeit dar (Liu et al. 2012). Die Möglichkeiten der Prävention und Therapie sind dabei eingeschränkt. Durch die RDS-Prophylaxe konnte jedoch eine Reduktion der Mortalität der Frühgeborenen erreicht werden (Roberts et al. 2017). Voraussetzung für den besten Effekt der RDS-Prophylaxe ist die Identifizierung der Schwangeren, bei denen eine Frühgeburt unmittelbar bevorsteht. Dabei kommen neben der Zervixlängenmessung mittels transvaginalen Ultraschall der Biomarker-Nachweis im Zervikovaginalsekret zum Einsatz.

2 Fragestellung

Die bisherigen Methoden der Prädiktion einer drohenden Frühgeburt wie beispielsweise die transvaginale, sonographische Zervixlängenmessung, oder der Biomarker-Nachweis im Zervikovaginalsekret (fFn oder pHIGFBP-1) sind nicht ausreichend um das Risiko der drohenden Frühgeburt gut genug abzuschätzen. Sie weisen alle einen guten negativ prädiktiven Wert auf. Die Sensitivität und der positiv prädiktive Wert (PPV) sind jedoch noch nicht zufriedenstellend. Lediglich 10 % der Frauen, die sich mit Symptomen vorzeitiger Wehentätigkeit vorstellen, gebären auch innerhalb der nächsten sieben Tage (Tsoi et al. 2003). Die fehlende Möglichkeit diese 10 % exakt zu identifizieren, führt zu einer großen Zahl fälschlich stationär aufgenommen und behandelter Patientinnen. Ein guter prädiktiver Test könnte die Zahl der übertherapierten Frauen und die damit verbundenen Kosten für das Gesundheitssystem senken. Aufgrund der steigenden Inzidenz der Frühgeburt wird dieses Thema zukünftig eine große Rolle in der Geburtshilfe und Neonatologie spielen. Ein Test, der adäquat eine drohende Frühgeburt anzeigt bzw. ausschließt, ist daher nötig.

Aktuelles Thema der Forschung ist die Prädiktion der drohenden Frühgeburt mittels PAMG-1-Nachweis. Der PartoSure™-Test weist diesen Biomarker im Zervikalsekret nach. In der folgenden Studie soll die Vorhersagekraft dieses Tests überprüft und mit der herkömmlichen Methode, der transvaginalen, sonographischen Zervixlängenmessung, verglichen werden.

Die Fragestellungen dieser Studie lauten folgendermaßen:

1. Finden sich signifikante Unterschiede innerhalb der Daten, wenn die Variablen (bspw. maternale Charakteristika, Therapie der Mutter, Outcome des Kindes) je nach Ergebnis der Zervixlängenmessung bzw. des PartoSure™-Tests verglichen werden?
2. Wie unterscheiden sich die Daten unseres Kollektivs im Vergleich zur Grundgesamtheit der Schwangeren und Neugeborenen in Deutschland?
3. Wie fallen die Sensitivität, die Spezifität, der positiv prädiktive Wert (PPV) und der negativ prädiktive Wert (NPV) bzgl. der Vorhersagekraft des PartoSure™-Tests für eine Frühgeburt innerhalb der nächsten sieben bzw. 14 Tage aus?
4. Finden sich beim Vergleich der Vorhersagekraft des PartoSure™-Tests mit der Vorhersagekraft der Zervixlängenmessung signifikante Unterschiede?
5. Ist durch die Kombination der Zervixlängenmessung mit dem PartoSure™-Test eine Verbesserung der Prädiktion einer drohenden Frühgeburt möglich?
6. Verbessert sich die Vorhersagekraft des PartoSure™ durch die Vorselektion des Kollektivs mittels Zervixlängenmessung?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektiv angelegte Beobachtungsstudie mit retrospektiver Auswertung. Bei Vorstellung der Patientinnen in der Schwangerenambulanz wurde der PartoSure™-Test sowie die Zervixlängenmessung durchgeführt. Die behandelnden Ärzte waren gegenüber dem Testergebnis des PartoSure™ nicht verblindet, jedoch wurde das Ergebnis nicht bei der Entscheidung über das weitere Vorgehen berücksichtigt. Postpartal wurden die benötigten Daten zusammengetragen.

3.2 Patientenkollektiv

In die Studie wurden alle schwangeren Frauen eingeschlossen, welche sich zwischen 15. März 2017 und 26. März 2018 mit Symptomen der drohenden Frühgeburt in der Schwangerenambulanz der Klinik St. Hedwig des Krankenhauses Barmherzige Brüder in Regensburg vorstellten. Diese Klinik ist Teil des Universitätsklinikums Regensburg und ein Perinatalzentrum des Levels I. Einschlusskriterien für die Studie waren:

- ein Gestationsalter von 22+0 SSW bis 34+0 SSW
- eine intakte Fruchtblase
- eine Muttermundseröffnung von maximal drei Zentimetern
- Symptome der drohenden Frühgeburt

3.3 Untersuchungsablauf

Die Durchführung des PartoSure™ wurde in den Ablauf der gynäkologischen Untersuchung integriert. Zunächst wurde bei den Frauen ein CTG zur Beurteilung des Zustands des Fetus und zur Quantifizierung der Uteruskontraktionen geschrieben. Während der im Anschluss folgenden vaginalen SpekulumEinstellung wurde ein mikrobiologischer Abstrich der Zervix entnommen. Zum Ausschluss eines Blasensprungs wurde eine Messung des pH-Wertes durchgeführt. Zeigte sich hierbei kein eindeutiges Ergebnis, wurde zusätzlich ein Actim® PROM-Test zum Ausschluss eines Blasensprungs durchgeführt. Während der vaginalen Untersuchung wurde ebenfalls der PartoSure™-Test gemäß Packungsbeilage durchgeführt und ausgewertet. Bei der anschließenden vaginalen Tastuntersuchung wurde der Zustand und die Weite des äußeren Muttermunds beurteilt. Des Weiteren wurden in der transvaginalen Sonographie die

funktionelle Zervixlänge sowie eine eventuelle Trichterbildung am inneren Muttermund gemessen. Standardmäßig wurde ebenfalls eine transabdominelle Sonographie zur Beurteilung des Fetus und der Plazenta durchgeführt. Bei Schwangeren, die anschließend stationär aufgenommen wurden, wurde zusätzlich noch eine mikrobiologische Urindiagnostik veranlasst.

Das weitere therapeutische Vorgehen wurde unabhängig vom PartoSure™-Testergebnis entschieden.

3.4 Datenerhebung

Die gesammelten Variablen umfassen Daten der Mutter, deren Schwangerschaftshistorie sowie Daten der aktuellen Schwangerschaft, die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen und die darauffolgende Therapie. Die Daten zur Entbindung und kindliche Parameter wurden ebenfalls erfasst. Die erfassten Schwangerschaftsrisiken wurden auf folgende Auswahl an Risikofaktoren begrenzt:

- Nikotinabusus
- Adipositas
- Alter > 35 Jahre
- Alter < 18 Jahre.

Eine ausführliche Auflistung der erhobenen Daten findet sich in Tabelle 1.

Gruppierung	Variablen
Maternale Parameter	Alter Gravidität Parität BMI Anzahl der Feten Schwangerschaftsrisiken (Auswahl s.o.)
Untersuchungsergebnisse am Tag der Vorstellung	Gestationsalter am Tag der Untersuchung Ergebnis des PartoSure™-Tests Mittels transvaginalem Ultraschall gemessene Zervixlänge
Therapie	Stationäre Aufnahme (ja/nein) RDS-Prophylaxe (ja/nein) Antibiotikatherapie (ja/nein)

	Tokolyse (ja/nein) Stationäre Aufenthaltsdauer
Entbindung	Entbindungsmodus Gestationsalter am Tag der Entbindung Zeitintervall zwischen Testung und Entbindung Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen (ja/nein) Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen (ja/nein) Frühgeburt vor 37+0 SSW (ja/nein)
Kindsdaten	APGAR-Score nach 1, 5 und 10 Minuten Nabelschnur-pH Base Excess Gewicht Länge Kopfumfang Stationäre Aufnahme auf die Kinderstation (ja/nein)

Tabelle 1: Variablen der Datenerhebung

3.5 Datenauswertung

Zunächst wurde die gesamte Kohorte geschlossen untersucht. Für metrische Variablen wurde der Median inklusive Interquartilsabständen (IQR) errechnet, für kategoriale Variablen die prozentuale Verteilung der verschiedenen Ausprägungen der Variable.

Anschließend wurde die Kohorte dreimal je nach Untersuchungsergebnis geteilt und auf signifikante Unterschiede innerhalb folgender Untergruppen untersucht:

- Zervixlänge ≤ 15 mm vs. Zervixlänge > 15 mm
- Zervixlänge ≤ 25 mm vs. Zervixlänge > 25 mm
- PartoSure™ positiv vs. negativ

Für kategoriale Variablen und deren verschiedene Ausprägungen (beispielsweise Tokolyse erhalten ja oder nein) wurden für jede Untergruppe Kreuztabellen erstellt und die Verteilung mittels Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz untersucht. Bei metrischen Variablen (beispielsweise Gestationsalter am Tag der Entbindung) wurden die Mediane innerhalb der Untergruppen mittels Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen.

Für die Zervixlängenmessung mit den zwei Grenzwerten sowie für den PartoSure™-Test wurden mittels Kreuztabellen Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert und negativ prädiktiver Wert (im Folgenden auch als „Testparameter“ zusammengefasst) errechnet. Die Grenzwerte der Zervixlängenmessung (≤ 15 mm und ≤ 25 mm) sowie die zeitlichen Endpunkte (Frühgeburt innerhalb von sieben und 14 Tagen) orientierten sich dabei an vergleichbaren Studien. Für den Vergleich von Sensitivität und Spezifität zwischen den verschiedenen Verfahren wurde der McNemar-Test herangezogen. Der Vergleich des NPV und PPV erfolgte mit einer „weighted generalized score statistic“. Zusätzlich wurden auch die Testparameter der Kombination des PartoSure™ mit der Zervixlängenmessung als Schnittmenge und als Vereinigungsmenge errechnet, ebenso wie die Testparameter für den PartoSure™ in dem nach Zervixlänge unterteilten Kollektiv.

Einen Teil der statistischen Auswertung übernahm freundlicherweise das Zentrum für klinische Studien der Universitätsklinik Regensburg.

Das Signifikanzniveau wurde jeweils festgelegt auf $p < 0,05$.

Zur Veranschaulichung wurden signifikante p-Werte in den Tabellen grau hinterlegt.

3.6 Verwendete Programme

Die benötigten Daten wurden zunächst mittels Microsoft Office 2016 Excel gesammelt und für die statistische Auswertung in das Programm IBM SPSS® Statistics 24 übertragen.

Die gesammelte Literatur wurde mittels Citavi 6 von der Swiss Academic Software GmbH verwaltet. Die Dissertation wurde in Microsoft Office 2016 Word verfasst.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Beschreibung des Patientenkollektivs

Für die Zervixlängenmessung werden im Folgenden zwei Grenzwerte verwendet (15 mm und 25 mm). Einige Variablen sollen in ihrer Ausprägung innerhalb der folgenden Untergruppen verglichen werden:

- PartoSure™-Ergebnis positiv versus negativ
- Zervixlänge > 25 versus ≤ 25 mm
- Zervixlänge > 15 mm versus ≤ 15 mm

4.1.1 Ein- und ausgeschlossene Patientinnen

Im Rahmen unserer Studie wurde der PartoSure™ bei 197 schwangeren Frauen durchgeführt. Acht (4,1 %) dieser Patientinnen wurden aufgrund eines nachträglich diagnostizierten, vorzeitigen Blasensprunges ausgeschlossen, zwei (1 %) aufgrund einer bestehenden Plazenta praevia und 14 (7,1 %) aufgrund des fehlenden Follow-Ups. In 18 (10,5 %) Fällen handelte es sich um Zwillingsschwangerschaften, welche ebenfalls ausgeschlossen wurden. Insgesamt wurden also 155 (78,7 %) Patientinnen in die Auswertung eingeschlossen. Die folgenden Prozentwerte werden auf das eingeschlossene Kollektiv von 155 Patientinnen bezogen.

4.1.2 Allgemeine Charakteristika der Patientinnen

Das mittlere Alter der Schwangeren betrug bei der Untersuchung 31 Jahre (IQR [27; 35]). In der Gruppe der Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 25 mm waren die Frauen signifikant jünger als in der Gruppe mit einer Zervixlänge von > 25 mm (31,0 vs. 29,5; $p = 0,041$). Beim Vergleich der Gruppen nach PartoSure™-Ergebnis oder nach Zervixlänge mit Cut-off 15 mm zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 2). Insgesamt waren 29 Frauen (18,7 %) älter als 35 Jahre und eine Frau (0,6 %) jünger als 18 Jahre. Hier zeigten sich beim Vergleich innerhalb der Subgruppen keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 3).

	Alter [Jahre]	p-Wert	BMI [kg/m ²]	p-Wert
Gesamt	31,0		22,0	
ZL ≤ 15 mm	30,5	0,62	22,9	0,7
ZL > 15 mm	31,0		21,9	
ZL ≤ 25 mm	29,5	0,041	22,4	0,515
ZL > 25 mm	31,0		21,7	
PartoSure™ +	31,0	0,393	23,0	0,643
PartoSure™ –	31,0		21,8	

Tabelle 2: Vergleich der Mediane des Alters und des BMI der Probandinnen in den verschiedenen Untergruppen je nach Untersuchungsergebnissen

Bei 73 Frauen (47,1 %) handelte es sich um Erstgravidae. Der mittlere BMI lag bei 22,0 kg/m² (IQR [19,80; 25,22]). Eine Auflistung der Prävalenz einiger Risikofaktoren im Kollektiv findet sich in Tabelle 3. Beim Vergleich dieser Risikofaktoren in den verschiedenen Subgruppen, sowie für den BMI, konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

	Adipositas	Nikotinabusus	> 35 Jahre	< 18 Jahre
Gesamt	11 (7,1 %)	14 (9,0 %)	29 (18,7 %)	1 (0,6 %)
ZL ≤ 15 mm	2 (7,7 %)	2 (7,7 %)	5 (19,2 %)	0 (0 %)
ZL ≤ 25 mm	5 (7,1 %)	8 (11,4 %)	9 (12,9 %)	0 (0 %)
PartoSure™ +	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (20 %)	0 (0 %)

Tabelle 3: Anzahl und Prozentwerte ausgewählter Risikofaktoren im Gesamtkollektiv und in den Gruppen der Frauen mit einer Zervixlänge ≤ 15 mm, ≤ 25 mm und mit positivem PartoSure™-Ergebnis

4.2 Erhobene Parameter am Tag der Vorstellung und Untersuchung

4.2.1 Gestationsalter am Tag der Untersuchung

Das mittlere Gestationsalter am Tag der Untersuchung betrug 208,0 Tage (Median, IQR [186,5; 225,0]), dies entspricht 29+5 SSW. Frauen mit kurzer Zervixlänge (≤ 15 mm; Gestationsalter 187,5 Tage; IQR [176,0; 210,5]) stellten sich signifikant früher vor als Frauen mit einer Zervixlänge von > 15 mm (Gestationsalter 212,0 Tage, IQR [192,0; 226,0]; p = 0,014). Für den Cut-off von 25 mm sowie für den PartoSure™-Test konnten bezüglich des Gestationsalters bei Vorstellung keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden (siehe Tabelle 4).

	Gestationsalter (Median) [d]	p-Wert
Gesamt	208,0	
ZL ≤ 15 mm	187,5	0,014
ZL > 15 mm	212,0	
ZL ≤ 25 mm	207,0	0,811
ZL > 25 mm	208,0	
PartoSure™ +	211,5	0,994
PartoSure™ –	208,0	

Tabelle 4: Medianes Gestationsalter am Tag der initialen Vorstellung, verglichen innerhalb der verschiedenen Untergruppen je nach Ergebnis der Zervixlängenmessung und des PartoSure™-Tests

4.2.2 Ergebnisse der Zervixlängenmessung und des PartoSure™-Tests

Die mediane Zervixlänge betrug 27,0 mm (IQR [18,0; 36,0]). Bei 85 (54,8 %) Patientinnen wurde eine Zervixlänge von > 25 mm gemessen, bei 70 (45,2 %) eine Zervixlänge von ≤ 25 mm. Bei 44 (28,4 %) Schwangeren lag die Zervixlänge zwischen > 15 mm und ≤ 25 mm und bei 26 (16,8 %) Frauen ≤ 15 mm.

Bei 145 (93,5 %) Frauen fiel der PartoSure™-Test negativ aus, bei zehn (6,5 %) Frauen positiv. Keine der Frauen (0 %) erhielt ein ungültiges Ergebnis.

Beim Betrachten der Zervixlänge getrennt je nach PartoSure™-Ergebnis fanden sich signifikante Unterschiede. In der Gruppe der PartoSure™-positiven Frauen wurde eine mittlere Zervixlänge von 15,5 mm (IQR [12,75; 22,25]) gemessen. In der Vergleichsgruppe mit negativem PartoSure™-Ergebnis betrug die mittlere Zervixlänge 27,5 mm (IQR [19,0; 37,0]) und war somit signifikant länger ($p = 0,019$).

Lediglich zwei der zehn Frauen (20 %) mit positivem PartoSure™-Ergebnis hatten zum Zeitpunkt der Testung eine Zervixlänge von > 25 mm, drei (30 %) eine Zervixlänge zwischen > 15 mm und ≤ 25 mm und fünf (50 %) eine Zervixlänge von ≤ 15 mm. Demgegenüber stehen 83 der 145 Frauen (57,2 %) mit negativem PartoSure™ mit einer Zervixlänge > 25 mm und 21 (14,5 %) mit einer Zervixlänge von ≤ 15 mm. Frauen mit positivem PartoSure™ hatten also signifikant häufiger eine Zervixlänge von ≤ 15 mm ($p = 0,014$). Für die Zervixlänge von ≤ 25 mm war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,05$) (siehe Tabelle 5).

	PartoSure™ positiv, n = 10	PartoSure™ negativ, n = 145	p-Wert
ZL Median (IQR) [mm]	15.50 [12,75; 22,25]	27,50 [19,00; 37,00]	0,019
ZL ≤ 15 mm	5 (50 %)	21 (14,5 %)	0,014
ZL > 15 mm	5 (50 %)	124 (85,5 %)	
ZL ≤ 25 mm	8 (80 %)	62 (42,8 %)	0,05
ZL > 25 mm	2 (20 %)	83 (57,2 %)	

Tabelle 5: Unterschiede der gemessenen Zervixlänge je nach PartoSure™-Ergebnis

Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 15 mm erhielten signifikant häufiger ein positives PartoSure™-Ergebnis als Frauen mit einer Zervixlänge von > 15 mm (19,2 % vs. 3,9 %; $p = 0,014$). Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 25 mm erhielten ebenfalls häufiger ein positives PartoSure™-Ergebnis, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (11,4 % vs. 2,4 %, $p = 0,05$).

4.3 Daten zum stationären Aufenthalt

105 (67,7 %) der Patientinnen wurden im Anschluss an die Untersuchung stationär aufgenommen. Frauen mit kurzer Zervixlänge (≤ 15 mm und ≤ 25 mm) wurden signifikant häufiger stationär aufgenommen als Frauen mit längerer Zervix (≤ 15 mm vs. > 15 mm: 92,3 % vs. 62,8 %, $p = 0,007$ und ≤ 25 mm vs. > 25 mm: 97,1 % vs. 43,5 %, $p < 0,001$). Für Frauen mit positivem PartoSure™ zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Hospitalisierungsquote gegenüber den PartoSure™-negativen Frauen (100 % vs. 65,5 %, $p = 0,057$, siehe Tabelle 7). Die mediane Aufenthaltsdauer betrug vier Tage (IQR [0;7]) und auch hier zeigten sich jeweils signifikante Unterschiede. Frauen mit einer Zervixlänge ≤ 15 mm (9 vs. 4 Tage, $p < 0,001$), ≤ 25 mm (7 vs. 0 Tage, $p < 0,001$) oder mit positivem PartoSure™ (8 vs. 4 Tage, $p = 0,004$) blieben jeweils länger stationär als die Frauen der jeweiligen Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 6).

	Stationäre Aufenthaltsdauer [d]	p-Wert
Gesamt	4	
ZL ≤ 15 mm	9	<0,001
ZL > 15 mm	4	
ZL ≤ 25 mm	7	< 0,001
ZL > 25 mm	0	
PartoSure™ +	8	0,004
PartoSure™ –	4	

Tabelle 6: Vergleich der medianen stationären Aufenthaltsdauer je nach Ergebnis der Zervixlängenmessung und des PartoSure™-Tests

Von den 105 stationär aufgenommenen Frauen erhielten 60 (57,1%) eine Tokolyse. 75 (71,4 %) Frauen erhielten eine Antibiotikatherapie. Bei 76 (72,4 %) wurde im Rahmen dieses stationären Aufenthaltes eine vollständige RDS-Prophylaxe durchgeführt, in einem (1,0 %) weiteren Fall wurde diese nur unvollständig appliziert. Diese unvollständige Applikation soll im Folgenden als durchgeführte RDS-Prophylaxe zählen. Hier zeigten sich, bezogen auf das Gesamtkollektiv, für alle drei Untergruppen signifikante Unterschiede. Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 15 mm bzw. ≤ 25 mm erhielten signifikant häufiger eine Antibiotikatherapie (≤ 15 mm vs. > 15 mm: 91,7 % vs. 42,7 %, $p < 0,001$ bzw. ≤ 25 mm vs. > 25 mm: 85,3% vs. 21,2 %, $p < 0,001$), eine Tokolyse (≤ 15 mm vs. > 15 mm: 73,1 % vs. 32,0 %, $p < 0,001$ bzw. ≤ 25 mm vs. > 25 mm: 67,1 % vs. 15,5 %, $p < 0,001$) sowie eine RDS-Prophylaxe (≤ 15 mm vs. > 15 mm: 76,9 % vs. 44,2 %, $p = 0,005$ bzw. ≤ 25 mm vs. > 25 mm: 85,7 % vs. 20,0 %, $p < 0,001$) als Frauen mit einer Zervixlänge von > 15 bzw. > 25 mm. Auch Frauen mit positivem PartoSure™-Ergebnis erhielten signifikant häufiger eine Antibiotikatherapie (88,9 % vs. 48,2 %, $p = 0,043$), eine Tokolyse (77,8 % vs. 36,6 %, $p = 0,035$) und eine RDS-Prophylaxe (90,0 % vs. 46,9 %, $p = 0,021$) (siehe Tabelle 7 und 8).

	Stat. Aufnahme (n = 155)		p-Wert	Tokolyse erhalten (n = 154)		p-Wert
	ja	nein		ja	nein	
Gesamt	105 (67,7 %)	50 (32,3 %)		60 (39,0 %)	94 (61,0 %)	
ZL ≤ 15 mm	24 (92,3 %)	2 (7,7 %)	0,007	19 (73,1 %)	7 (26,9 %)	< 0,001
ZL > 15 mm	81 (62,8 %)	48 (37,2 %)		41 (32,0 %)	87 (68,0 %)	
ZL ≤ 25 mm	68 (97,1 %)	2 (2,9 %)	< 0,001	47 (67,1 %)	23 (32,9 %)	< 0,001
ZL > 25 mm	37 (43,5 %)	48 (56,6 %)		13 (15,5 %)	71 (84,5 %)	
PS +	10 (100 %)	0 (0,0 %)	0,057	7 (77,8 %)	2 (22,2 %)	0,035
PS –	95 (65,5 %)	50 (34,5 %)		53 (36,6 %)	92 (63,4 %)	

Tabelle 7: Vergleich der Verteilung der stationären Aufnahme und der tokolytischen Therapie innerhalb der drei Untergruppen, Angaben in absoluten Zahlen und in Prozent. Bei einer Patientin fehlte die Angaben zur tokolytischen Therapie

	AB erhalten (n = 148)		p-Wert	RDS erhalten (n = 155)		p-Wert
	ja	nein		ja	nein	
Gesamt	75 (50,7 %)	73 (49,3 %)		77 (49,7 %)	78 (50,3 %)	
ZL ≤ 15 mm	22 (91,7 %)	2 (8,3 %)	< 0,001	20 (76,9 %)	6 (23,1 %)	0,005
ZL > 15 mm	53 (42,7 %)	71 (57,3 %)		57 (44,2 %)	72 (55,8 %)	
ZL ≤ 25 mm	58 (85,3 %)	10 (14,7 %)	< 0,001	60 (85,7 %)	10 (14,3 %)	< 0,001
ZL > 25 mm	17 (21,2 %)	63 (78,8 %)		17 (20,0 %)	68 (80,0 %)	
PS +	8 (88,9 %)	1 (11,1 %)	0,043	9 (90,0 %)	1 (10,0 %)	0,021
PS –	67 (48,2 %)	72 (51,8 %)		68 (46,9 %)	77 (53,1 %)	

Tabelle 8: Vergleich der Verteilung der Antibiotika Therapie und der RDS-Prophylaxe innerhalb der drei Untergruppen, Angaben in absoluten Zahlen und in Prozent. Bei sieben Patientinnen fehlten die Angaben zur Antibiotikatherapie

Nur zwölf der 105 stationär aufgenommenen Schwangeren (11,4 %) gebaren innerhalb dieses stationären Aufenthaltes innerhalb von sieben Tagen, zwei weitere Frauen (1,9 %) innerhalb von 14 Tagen. Insgesamt wurden 19 der 105 stationär aufgenommenen Schwangeren (18,1 %) innerhalb dieses Aufenthaltes von ihrem Kind entbunden.

4.4 Daten zur Entbindung

4.4.1 Gestationsalter bei Entbindung

Das mediane Gestationsalter bei Geburt betrug 269,0 Tage (IQR [254,0; 276,0]), also 38+3 SSW.

Frauen mit einer Zervixlänge ≤ 15 mm sowie ≤ 25 mm gebären jeweils zu einem früheren Gestationszeitpunkt als Frauen mit einer Zervixlänge von > 15 mm bzw. > 25 mm. Das Gestationsalter bei Geburt war signifikant geringer, wenn eine kürzere Zervixlänge gemessen wurde. Auch bei Frauen mit einem positiven PartoSure™ war das Gestationsalter bei Geburt signifikant geringer als bei Frauen mit negativem PartoSure™. Die PartoSure™-positiven Frauen gebären im Median zu einem 35 Tage früheren Gestationszeitpunkt als Frauen mit negativem PartoSure™. Die genauen Werte finden sich in Tabelle 9.

	Medianes Gestationsalter	p-Wert
Gesamt	269,0 [254,0; 276,0]	
ZL ≤ 15 mm	252,5 [217,0; 268,75]	< 0,001
ZL > 15 mm	270,0 [256,0; 278,0]	
ZL ≤ 25 mm	259,5 [245,5; 272,0]	< 0,001
ZL > 25 mm	273,0 [262,0; 280,0]	
PartoSure™ +	234,5 [219,5; 247,75]	0,003
PartoSure™ –	269,0 [255,0; 277,0]	

Tabelle 9: Medianes Gestationsalter in Tagen bei Geburt mit Interquartilsabständen je nach gemessener Zervixlänge bzw. PartoSure™-Ergebnis

4.4.2 Frühgeburtenrate (Entbindung vor 37+0 SSW)

Insgesamt gebären 52 (33,5 %) der Frauen vor der vollendeten 37. SSW. Bei diesen 52 Frauen fand sich bei 34 (65,4 %) eine Zervixlänge von ≤ 25 mm und bei 16 (30,8 %) eine Zervixlänge von ≤ 15 mm. Bei acht (15,4 %) dieser 52 Frauen war der PartoSure™ positiv.

Bei Frauen mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm oder ≤ 15 mm oder mit einem positiven PartoSure™-Ergebnis ereignete sich jeweils häufiger eine Frühgeburt vor der vollendeten 37. SSW als bei Frauen mit einer längeren Zervix bzw. einem negativen Ergebnis. Die Unterschiede sind jeweils signifikant (siehe Tabelle 10).

	Geburt < 37+0 SSW	Geburt ≥ 37+0 SSW	p-Wert
Gesamt	52 (33,5 %)	103 (66,5 %)	
ZL ≤ 15 mm (n=26)	16 (61,5 %)	10 (38,5 %)	0,002
ZL > 15 mm (n=129)	36 (27,9 %)	93 (72,1 %)	
ZL ≤ 25 mm (n=70)	34 (48,6 %)	36 (51,4 %)	0,001
ZL > 25 mm (n=85)	18 (21,2 %)	67 (78,8 %)	
PartoSure™ + (n=10)	8 (80,0 %)	2 (20,0 %)	0,04
PartoSure™ – (n=145)	44 (30,3 %)	101 (69,7 %)	

Tabelle 10: Unterschiede in der Rate der Frühgeburten < 37+0 SSW innerhalb der drei Untergruppen, Angaben in absoluten Zahlen und Prozent

4.4.3 Zeitspanne zwischen Untersuchung und Geburt sowie Entbindung innerhalb von sieben bzw. 14 Tagen

Die mittlere Zeitspanne zwischen der Untersuchung und Entbindung betrug 54,0 Tage (Median, IQR [33,0; 74,5]). 13 (8,4 %) Frauen gebären innerhalb von sieben Tagen nach PartoSure™-Testung und fünf (3,2 %) weitere innerhalb von 14 Tagen. Bei diesen 18 Fällen handelte es sich jeweils um Frühgeburten vor der vollendeten 37. SSW.

Für den Cut-off von ≤ 15 mm konnte keine signifikant kürzere Zeitspanne zwischen Testung und Geburt nachgewiesen werden (41,0 vs. 55,0 Tage, p-Wert = 0,163). Auch eine Entbindung innerhalb von sieben Tagen kam in dieser Gruppe nicht signifikant häufiger vor als bei Frauen mit einer Zervixlänge von > 15 mm. Lediglich innerhalb von 14 Tagen gebären Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 15 mm signifikant häufiger als Frauen mit einer Zervixlänge von > 15 mm (26,9 % vs. 8,5 %, $p = 0,02$) (siehe Tabelle 11 und 12).

Für Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 25 mm wurde eine signifikant kürzere Zeitspanne zwischen Testung und Entbindung gemessen als bei Frauen mit einer Zervixlänge von > 25 mm (45,0 vs. 61,0 Tage, $p = 0,012$), zu einer Entbindung innerhalb der nächsten sieben oder 14 Tagen kam es jedoch nicht signifikant häufiger (siehe Tabelle 11 und 12).

Bei Frauen mit einem positiven PartoSure™ war die Zeitspanne zwischen PartoSure™-Testung und Geburt ebenfalls signifikant kürzer als bei Frauen mit negativem PartoSure™-Ergebnis (32,0 Tage, IQR [6,0; 39,75] vs. 56,0 Tage, IQR [34,0; 76,0], $p = 0,006$). Die PartoSure™-positiven Frauen erlitten signifikant häufiger eine Frühgeburt innerhalb von sieben bzw. 14 Tagen als die PartoSure™-negativen Frauen (40,0 % vs. 6,2 %, $p = 0,002$ für sieben Tage bzw. 40,0% vs. 9,7 %, $p = 0,017$ für 14 Tage).

	Tage (Median) zwischen Untersuchung und Geburt	p-Wert
Gesamt	54,0 [33,0; 74,5]	
ZL ≤ 15 mm	41,0 [16,5; 74,0]	0,163
ZL > 15 mm	55,0 [37,0; 74,0]	
ZL ≤ 25 mm	45,0 [29,25; 67,75]	0,012
ZL > 25 mm	61,0 [39,0; 78,0]	
PartoSure™ +	32,0 [6;0; 39,75]	0,006
PartoSure™ –	56,0 [34,0; 76,0]	

Tabelle 11: Tage zwischen Untersuchung und Entbindung mit Interquartilsabständen je nach gemessener Zervixlänge bzw. PartoSure™-Ergebnis

	FG in ≤ 7 Tagen	Geburt in > 7 Tagen	p- Wert	FG in ≤ 14 Tagen	Geburt in > 14 Tagen	p- Wert
Gesamt	13 (8,4 %)	142 (91,6 %)		18 (11,6 %)	137 (88,4 %)	
ZL ≤ 15 mm	4 (15,4 %)	22 (84,6 %)	0,306	7 (26,9 %)	19 (73,1 %)	0,02
ZL > 15 mm	9 (7,0 %)	120 (93,0 %)		11 (8,5 %)	118 (91,5 %)	
ZL ≤ 25 mm	8 (11,4 %)	62 (88,6 %)	0,343	11 (15,7 %)	59 (84,3 %)	0,232
ZL > 25 mm	5 (5,9 %)	80 (94,1 %)		7 (8,2 %)	78 (91,8 %)	
PS +	4 (40,0 %)	6 (60,0 %)	0,002	4 (40,0 %)	6 (60,0 %)	0,017
PS –	9 (6,2 %)	136 (93,8 %)		14 (9,7 %)	131 (90,3 %)	

Tabelle 12: Unterschiede in der Geburtenrate (Angaben in absoluten Zahlen und Prozent) innerhalb der nächsten sieben bzw. 14 Tage, verglichen innerhalb der drei Untergruppen

Mit sinkender Zervixlänge stieg der Prozentsatz der Frauen, welche innerhalb der nächsten sieben Tage gebären. Während in der Gruppe mit einer Zervixlänge von > 25 mm nur 5,9 % innerhalb der nächsten sieben Tage entbanden, gebären in der Gruppe mit einer Zervixlänge von 15–25 mm 9,1 % und in der Gruppe mit einer Zervixlänge von ≤ 15 mm sogar 15,4 % innerhalb der nächsten sieben Tage (siehe Abbildung 4).

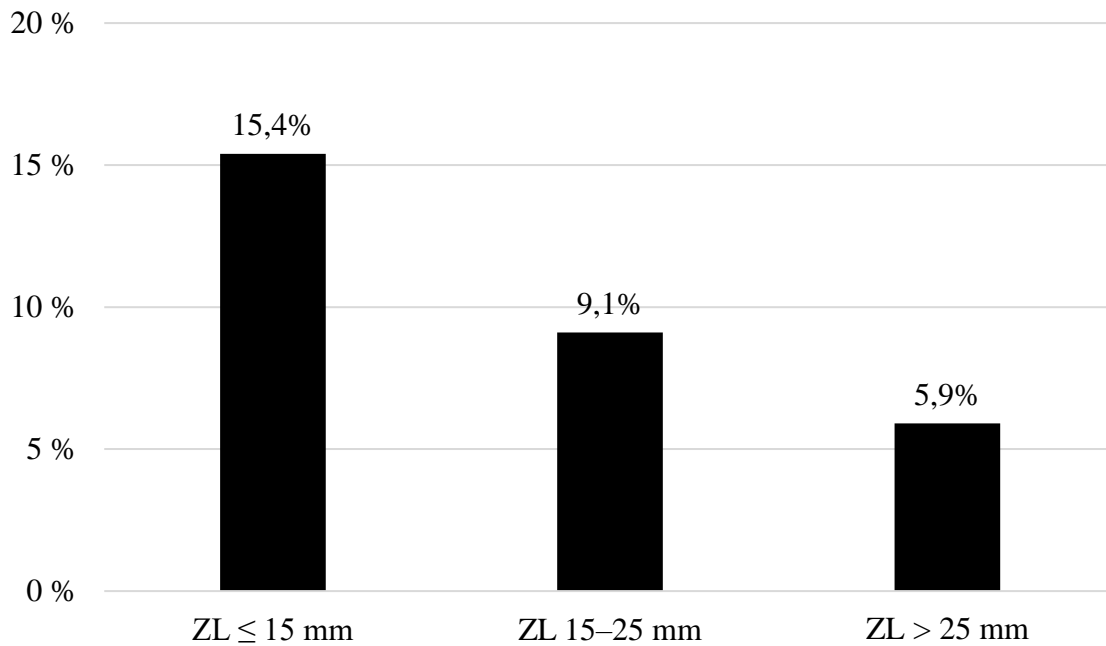


Abbildung 4: Prozentwerte der Frauen, die innerhalb von sieben Tagen nach Testung entbanden, aufgeteilt je nach gemessener Zervixlänge

4.4.4 Entbindungsmodus

106 (68,4 %) Neugeborene wurden vaginal entbunden, davon 13 (8,4 %) mittels Vakuumentraktion. 49 (31,6 %) Kinder kamen per Sectio zur Welt, davon 17 (11 %) per primärer Sectio und 32 (20,6 %) per sekundärer Sectio. Beim Vergleich des Geburtsmodus je nach Ergebnis der Zervixlängenmessung oder des PartoSure™-Ergebnisses zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 13). Zum einfacheren Vergleich wurde nur zwischen vaginaler Geburt und Sectio caesarea unterschieden.

	Vaginale Entbindung	Sectio caesarea	p-Wert
Gesamt (n=155)	106 (68,4 %)	49 (31,6 %)	
ZL ≤ 15 mm (n=26)	20 (76,9 %)	6 (23,1 %)	0,427
ZL > 15 mm (n=129)	86 (66,7 %)	43 (33,3 %)	
ZL ≤ 25 mm (n=70)	52 (74,3 %)	18 (25,7 %)	0,28
ZL > 25 mm (n=85)	54 (63,5 %)	31 (36,5 %)	
PartoSure™ + (n=10)	7 (70,0 %)	3 (30,0 %)	1
PartoSure™ - (n=145)	99 (68,3 %)	46 (31,7 %)	

Tabelle 13: Vergleich des Geburtsmodus je nach Ergebnis der Zervixlängenmessung bzw. des PartoSure™

4.5 Outcome der Neugeborenen

Der mediane APGAR-Score nach einer Minute lag bei neun (IQR [9,0; 9,0]), nach fünf Minuten bei zehn (IQR [9,25; 10,0]) und nach zehn Minuten bei zehn (IQR [10,0; 10,0]). Die Kinder der Frauen mit kürzerer Zervixlänge (sowohl ≤ 15 mm als auch ≤ 25 mm) hatten signifikant schlechtere APGAR-Werte nach einer, fünf und zehn Minuten als Frauen mit längerer Zervix. Für die PartoSure™-positive Gruppe ließen sich nur für die APGAR-Werte nach einer und fünf Minuten signifikant schlechtere Werte gegenüber der PartoSure™-negativen Gruppe nachweisen (siehe Tabelle 14).

	APGAR 1	p-Wert	APGAR 5	p-Wert	APGAR 10	p-Wert
Gesamt	9 [9,0;9,0]		10 [9,25; 10,0]		10 [10,0; 10,0]	
ZL ≤ 15 mm	8,5 [6,25; 9,0]	0,004	9,5 [8,0; 10,0]	0,001	10 [9,0; 10,0]	0,001
ZL > 15 mm	9 [9,0; 9,0]		10 [10,0; 10,0]		10 [10,0; 10,0]	
ZL ≤ 25 mm	9 [8,0; 9,0]	0,014	10 [9,0; 10,0]	0,029	10 [10,0; 10,0]	0,017
ZL > 25 mm	9 [9,0; 9,0]		10 [10,0; 10,0]		10 [10,0; 10,0]	
PartoSure™ +	8,5 [7,25; 9,0]	0,048	9,5 [8,0; 10,0]	0,036	10 [9,0; 10,0]	0,053
PartoSure™ –	9 [9,0; 9,0]		10 [10,0; 10,0]		10 [10,0; 10,0]	

Tabelle 14: Mediane Werte des APGAR Scores nach einer, fünf und zehn Minute, jeweils mit Interquartilsabständen, verglichen je nach Ergebnissen der Zervixlängenmessung und des PartoSure™-Tests

Die mediane Körperlänge der Neugeborenen lag bei 50,0 cm (IQR [48,0; 52,0]), der mediane Kopfumfang bei 34,0 cm (IQR [32,5; 35,0]) und der Median des Gewichts bei 3095,0 g (IQR [2638,0; 3510,0]). Auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede. In allen drei Untergruppen schnitten die Kinder in der positiven Gruppe schlechter ab als in der negativen Gruppe. Die genauen Werte finden sich in Tabelle 15.

	Körperlänge [cm]	p-Wert	Kopfumfang [cm]	p- Wert	Gewicht [g]	p- Wert
Gesamt	50,0		34,0		3095,0	
ZL ≤ 15 mm	47,75	< 0,001	32,75	0,001	2815,0	0,005
ZL > 15 mm	50,0		34,0		3130,0	
ZL ≤ 25 mm	49,0	0,005	33,25	0,01	2892,5	0,023
ZL > 25 mm	51,0		34,0		3220,0	
PartoSure™ +	44,75	0,001	30,5	0,007	1985,0	0,001
PartoSure™ –	50,0		34,0		3120,0	

Tabelle 15: Mediane Werte der Körperlänge, des Kopfumfanges und des Gewichts der Neugeborenen, jeweils verglichen je nach Ergebnissen der Zervixlängenmessung und des PartoSure™-Tests

Der mittlere Nabelschnur-pH lag bei 7,28 (IQR [7,20; 7,33]) bei einem Base Excess von –4,0 (IQR [–6,1; –2,3]). Hier konnte in keiner der drei Untergruppen ein signifikanter Unterschied gefunden werden (siehe Tabelle 16).

34 Neugeborene (21,9 %) wurden in die Kinderklinik verlegt und dort stationär aufgenommen. Kinder der PartoSure™-positiven Frauen wurden signifikant häufiger verlegt als die der PartoSure™-negativen Frauen. Gleiches gilt für Kinder der Frauen mit Zervixlängen ≤ 15 mm und ≤ 25 mm (siehe Tabelle 16).

	NaPH	p- Wert	Base Excess	p- Wert	Verlegung Kin- derklinik [%]	p- Wert
Gesamt	7,28		–4,0		34 (21,9 %)	
ZL ≤ 15 mm	7,25	0,66	–5,25	0,218	11 (42,3 %)	0,013
ZL > 15 mm	7,28		–4,0		23 (17,8 %)	
ZL ≤ 25 mm	7,28	0,739	–4,0	0,475	21 (30,0 %)	0,045
ZL > 25 mm	7,28		–4,0		13 (15,3%)	
PartoSure™ +	7,31	0,075	–5,25	0,535	7 (70,0 %)	0,001
PartoSure™ –	7,28		–4,0		27 (18,6 %)	

Tabelle 16: Outcome der Neugeborenen, Median und p-Werte des Vergleichs innerhalb der Untergruppen

4.6 Statistische Auswertung der verschiedenen Testverfahren

4.6.1 Transvaginale, sonographische Zervixlängenmessung

Für die Zervixlängenmessung wurden zwei verschiedene Cut-offs gewählt: ≤ 15 mm und ≤ 25 mm. Für diese beiden Werte wurden jeweils die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für eine Geburt innerhalb von sieben und 14 Tagen nach Vorstellung bzw. Untersuchung errechnet.

Eine Zervixlänge von ≤ 15 mm wurde bei 26 Frauen gemessen, vier davon gebaren innerhalb von sieben Tagen und drei weitere Frauen innerhalb von 14 Tagen. Das ergibt 22 bzw. 19 falsch-positive Ergebnisse für die Geburt innerhalb von sieben bzw. 14 Tagen. 120 der 129 Frauen, welche eine Zervixlänge von > 15 mm hatten, blieben noch mehr als sieben Tagen schwanger und 118 mehr als 14 Tage, während neun bzw. elf Frauen trotz negativem Ergebnis innerhalb von sieben bzw. 14 Tagen gebaren (neun bzw. elf falsch-negative Ergebnisse). Dies ergibt folgende Vorhersagewerte: **Sensitivität 30,8 %, Spezifität 84,5 %, PPV 15,4 % und NPV 93,0 %** für eine Geburt innerhalb von sieben Tagen, bzw. **Sensitivität 38,9 %, Spezifität 86,1 %, PPV 26,9 % und NPV 91,5 %** für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen.

Für den Cut-off von ≤ 25 mm erhielten 70 Frauen ein positives Ergebnis, von denen lediglich acht innerhalb von sieben Tagen und drei weitere Frauen innerhalb von 14 Tagen gebaren. 80 der 85 Frauen mit negativem Ergebnis blieben länger als sieben Tage und 78 Frauen länger als 14 Tage schwanger. Das ergibt folgende Werte: **Sensitivität 61,5 %, Spezifität 56,3 %, PPV 11,4 % und NPV 94,1 %**, für die Geburt innerhalb von sieben Tagen, bzw. **Sensitivität 61,1 %, Spezifität 56,9 %, PPV 15,7 % und NPV 91,8 %** für die Geburt innerhalb von 14 Tagen.

4.6.2 PartoSure™

Insgesamt erhielten zehn Frauen ein positives PartoSure™-Ergebnis.

Vier dieser zehn Frauen gebaren innerhalb von sieben Tagen nach Testung, keine weitere innerhalb von 7–14 Tagen. Bei sechs Frauen war der PartoSure™ sowohl für eine Geburt innerhalb von sieben als auch 14 Tagen falsch-positiv. Neun Frauen, welche innerhalb von sieben Tagen gebaren, erhielten ein falsch-negatives Ergebnis. Ebenso erhielt keine der fünf Frauen, welche innerhalb von 14 Tagen gebar, ein positives Ergebnis. Daraus ergeben sich 14 falsch-negative Ergebnisse für die Geburt innerhalb von 14 Tagen. Bei 136 Frauen fiel das Ergebnis für eine Geburt innerhalb von sieben Tagen richtig-negativ aus und für 131 Frauen für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen. Daraus ergeben sich folgende Prädiktionswerte für den PartoSure™: **Sensitivität 30,8 %, Spezifität 95,8 %, PPV 40 % und NPV 93,8 %** für die

Prädiktion innerhalb von 7 Tagen bzw. **Sensitivität 22,2 %, Spezifität 95,6 %, PPV 40 % und NPV 90,3 %** für die Prädiktion innerhalb von 14 Tagen.

	Geburt in ≤ 7 Tagen	Geburt in > 7 Tagen	Gesamt
PartoSure™ positiv	4 (30,8 %)	6 (4,2 %)	10 (6,5 %)
PartoSure™ negativ	9 (69,2 %)	136 (95,8 %)	145 (93,5 %)
Gesamt	13 (100 %)	142 (100 %)	155 (100 %)

Tabelle 17: Kreuztabelle des PartoSure™ mit absoluten Zahlen und Prozentwerten für eine Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen

	Geburt in ≤ 14 Tagen	Geburt in > 14 Tagen	Gesamt
PartoSure™ positiv	4 (22,2 %)	6 (4,4 %)	10 (6,5 %)
PartoSure™ negativ	14 (77,8 %)	131 (95,6 %)	145 (93,5 %)
Gesamt	18 (100 %)	137 (100 %)	155 (100 %)

Tabelle 18: Kreuztabelle des PartoSure™ mit absoluten Zahlen und Prozentwerten für eine Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen

4.6.3 Vergleich der beiden Testverfahren

In Abbildung 5 und 6 sind die errechneten Vorhersageparameter des PartoSure™ sowie der Zervixlänge mit den verschiedenen Cut-offs für jeweils sieben und 14 Tage aufgetragen. Sowohl die Zervixlängenmessung mit dem Cut-off von 15 mm und 25 mm als auch der PartoSure™ erreichen einen sehr hohen NPV. Beim Vergleich der drei Werte miteinander, ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Testverfahren feststellen, weder für sieben noch für 14 Tage.

Die Sensitivität unterscheidet sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den verschiedenen Verfahren bei der Prädiktion einer Geburt innerhalb von sieben Tagen. Bei der Prädiktion einer Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen ist die Sensitivität der Zervixlängenmessung mit dem Cut-off von 25 mm höher als die des PartoSure™ ($p = 0,02$).

Bei der Spezifität sind die Unterschiede zwischen den Testverfahren deutlicher. Der PartoSure™ hat im Vergleich zu der Zervixlänge (≤ 15 mm und ≤ 25 mm) sowohl für sieben (ZL ≤ 15 mm vs. PartoSure™: $p < 0,001$, ZL ≤ 25 mm vs. PartoSure™: $p < 0,001$) als auch für 14 Tage (ZL ≤ 15 mm vs. PartoSure™: $p < 0,003$, ZL ≤ 25 mm vs. PartoSure™: $p < 0,001$) eine signifikant höhere Spezifität.

Auch beim PPV finden sich signifikante Unterschiede. Der PPV des PartoSure™ ist mit 40 % für die Geburt innerhalb von sieben Tagen signifikant höher als der PPV der

Zervixlängenmessung mit Cut-off 15 mm ($p = 0,034$) und 25 mm ($p = 0,001$). Für die Geburt innerhalb von 14 Tagen ist der PartoSure™ nur im Vergleich mit dem Grenzwert der Zervixlängenmessung von 25 mm signifikant besser ($p = 0,022$).

Beim Vergleich der beiden Grenzwerte der Zervixlängenmessung miteinander, erreichte der Cut-off von 25 mm eine signifikant höhere Sensitivität als der kleinere Grenzwert. Dies gilt sowohl für die Vorhersage innerhalb von sieben ($p = 0,046$) als auch innerhalb von 14 Tagen ($p = 0,046$). Der kleinere Grenzwert von 15 mm erreicht hingegen eine signifikant höhere Spezifität für die Vorhersage innerhalb von sieben ($p < 0,001$) und 14 Tagen ($p < 0,001$) als der Grenzwert von 25 mm. Auch beim PPV ist der kleinere Grenzwert dem größeren Grenzwert signifikant überlegen, jedoch nur bei der Vorhersage der Geburt innerhalb von 14 Tagen ($p = 0,017$) und nicht innerhalb von sieben Tagen ($p = 0,379$). Bezüglich des NPV unterscheiden sich die beiden Grenzwerte nicht signifikant.

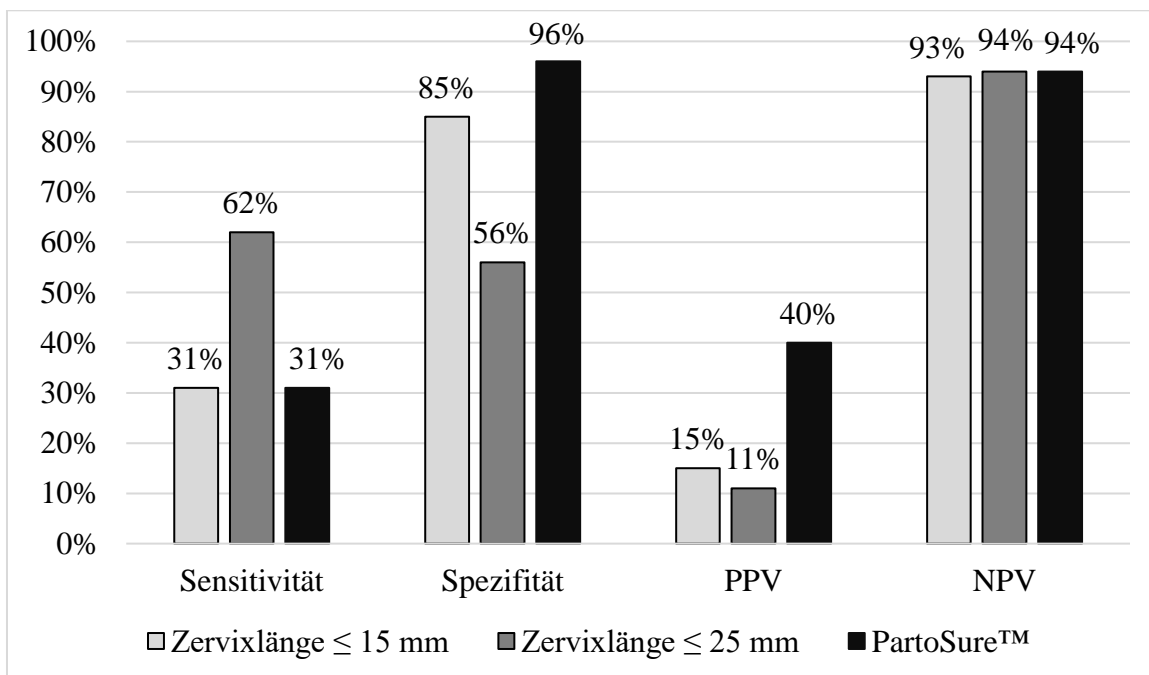


Abbildung 5: Prädiktion einer Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen mittels Zervixlängenmessung und PartoSure, gerundete Angaben in Prozent

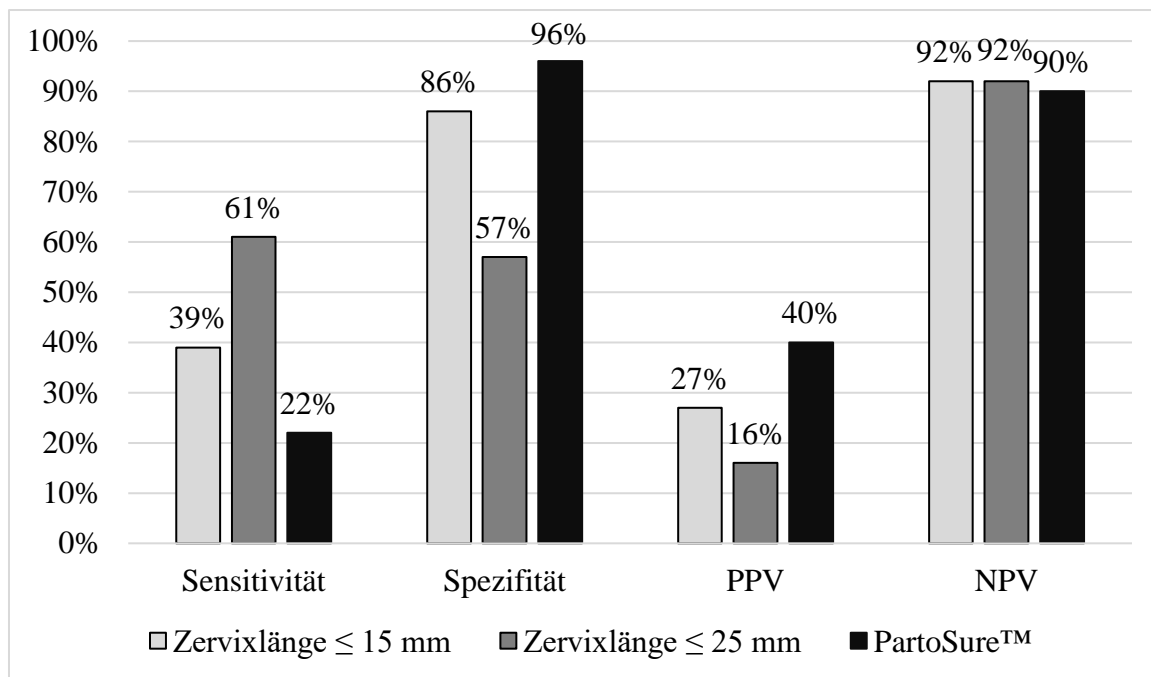


Abbildung 6: Prädiktion einer Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen mittels Zervixlängenmessung und PartoSure™, gerundete Angaben in Prozent

4.6.4 Kombination der Testverfahren

Eine Kombination der beiden Testverfahren ist auf zwei Arten möglich, die Schnittmenge oder die Vereinigungsmenge der beiden Tests:

- Schnittmenge: positives Gesamtergebnis, wenn sowohl der PartoSure™ als auch die Zervixlänge (≤ 15 mm bzw. ≤ 25 mm) positiv ist
- Vereinigungsmenge: positives Gesamtergebnis bereits bei einem positiven Teilergebnis (PartoSure™ und/oder die Zervixlänge ≤ 15 mm bzw. ≤ 25 mm)

In unserer Studie hatten fünf Frauen sowohl ein positives PartoSure™-Ergebnis als auch eine Zervixlänge von ≤ 15 mm. Nur zwei dieser Frauen gebaren innerhalb der nächsten sieben bzw. 14 Tage. In der Gruppe der Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 25 mm hatten acht Frauen zusätzlich einen positiven PartoSure™. Von diesen acht Frauen gebaren nur drei innerhalb der nächsten sieben bzw. 14 Tage.

Die Vereinigungsmengen der beiden Tests lagen mit 31 (ZL ≤ 15 mm) und 72 (ZL ≤ 25 mm) Probandinnen deutlich höher, jedoch gebaren hier nur sechs bzw. neun Frauen innerhalb von sieben Tagen und neun bzw. zwölf Frauen innerhalb von 14 Tagen (je für ZL ≤ 15 mm und ZL ≤ 25 mm).

Für die Schnittmenge aus PartoSure™ und Zervixlängenmessung ergaben sich für die Grenzwerte von ≤ 15 mm bzw. ≤ 25 mm und die Geburt innerhalb von sieben Tagen jeweils sehr

niedrige Sensitivitäten (15,4 % bzw. 23,1 %) und relativ niedrige PPVs (40 % bzw. 37,5 %). Die Spezifität (97,9 % bzw. 96,5 %) und der NPV (92,7 % bzw. 93,2 %) waren jedoch sehr hoch.

Bei der Vereinigungsmenge fiel die Sensitivität vor allem für den Grenzwert von 25 mm mit 69,2 % sehr gut aus, der PPV (12,5 %) jedoch sehr niedrig. Für den Grenzwert von 15 mm ergaben sich hierbei eine Sensitivität von 46,2 % und ein PPV von 19,4 %. Die Spezifität lag bei 82,4 % bzw. 55,6 % (ZL ≤ 15 mm, bzw. ZL ≤ 25 m). Der NPV (94,4 % bzw. 95,2 %) fiel für beide Grenzwerte sehr hoch aus.

Eine Auflistung der Testparameter für die verschiedenen Kombinationen der beiden Tests zur Prädiktion einer Frühgeburt innerhalb von 7 und 14 Tagen findet sich in den Tabelle 19 und 20, eine Veranschaulichung für die Geburt innerhalb von 7 Tagen findet sich in Abbildung 7.

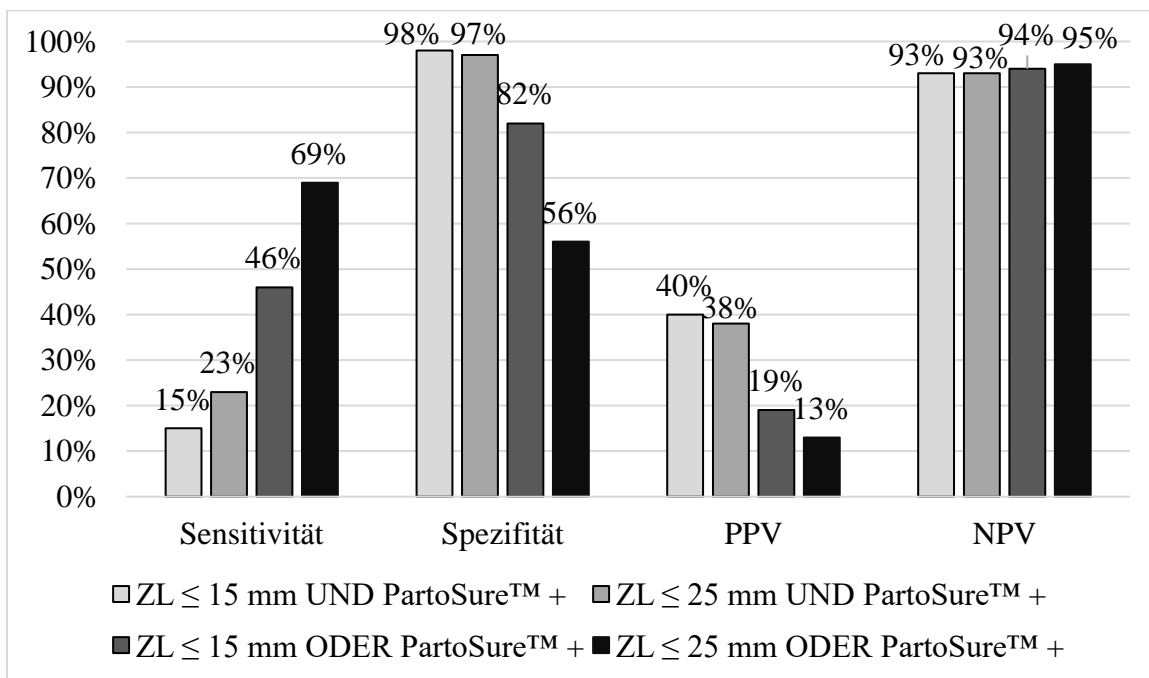


Abbildung 7: Prädiktion einer Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen mittels Kombination aus Zervixlängenmessung und PartoSure™, gerundete Angaben in Prozent

Kombination	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
PartoSure™ + UND ZL ≤ 15 mm	15,4 %	97,9 %	40,0 %	92,7 %
PartoSure™ + UND ZL ≤ 25 mm	23,1 %	96,5 %	37,5 %	93,2 %
PartoSure™ + ODER ZL ≤ 15 mm	46,2 %	82,4 %	19,4 %	94,4 %
PartoSure™ + ODER ZL ≤ 25 mm	69,2 %	55,6 %	12,5 %	95,2 %

Tabelle 19: Prädiktion einer Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der Zervixlängenmessung mit dem PartoSure™

Kombination	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
PartoSure™ + UND ZL ≤ 15 mm	11,1 %	97,8 %	40,0 %	89,3 %
PartoSure™ + UND ZL ≤ 25 mm	16,7 %	96,4 %	37,5 %	89,8 %
PartoSure™ + ODER ZL ≤ 15 mm	50,0 %	83,9 %	29,0 %	92,7 %
PartoSure™ + ODER ZL ≤ 25 mm	66,7 %	56,2 %	16,7 %	92,8 %

Tabelle 20: Prädiktion einer Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der Zervixlängenmessung mit dem PartoSure™

4.6.5 Durchführung des PartoSure™ in verschiedenen Risikokollektiven

Als letztes soll untersucht werden, ob durch die Durchführung des PartoSure™ in einem bestimmten Risikokollektiv eine Verbesserung der Vorhersagekraft möglich ist. Dafür wurden die Probandinnen je nach Ergebnis der Zervixlängenmessung in drei Gruppen aufgeteilt (ZL ≤ 15 mm, ZL > 15 mm und ≤ 25 mm, ZL > 25 mm). Für jede dieser Gruppen soll nun wieder Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für den PartoSure™ ermittelt werden.

Bei 26 Frauen wurde eine Zervixlänge von ≤ 15 mm gemessen. Von diesen Frauen erhielten zwei ein richtig-positives PartoSure™-Ergebnis für eine Geburt innerhalb von sieben Tagen, drei ein falsch-positives PartoSure™-Ergebnis. 19 der 26 Frauen erhielten ein richtig-negatives PartoSure™-Ergebnis, zwei Frauen ein falsch-negatives Ergebnis für die Geburt innerhalb von sieben Tagen. Daraus ergab sich eine Sensitivität von 50 %, eine Spezifität von 86,4 %, ein PPV von 40 % und ein NPV von 90,5 % für den PartoSure™ in der Gruppe der Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 15 mm. Innerhalb von 14 Tagen gebaren fünf weitere Frauen, welche alle ein falsch-negatives PartoSure™-Ergebnis erhielten, während keine weitere der positiv getesteten Frauen von ihrem Kind entbunden wurde.

Bei 44 Frauen wurde eine Zervixlänge zwischen den beiden Cut-offs von ≤ 15 mm und ≤ 25 mm gemessen. Von diesen Frauen erhielten drei ein positives PartoSure™-Ergebnis, von denen lediglich eine innerhalb von sieben Tagen gebar. Drei der 41 Frauen, welche ein negatives Test-Ergebnis erhielten, gebaren jedoch innerhalb von sieben Tagen. Keine weitere Frau dieser Gruppe gebar innerhalb von 14 Tagen.

Bei 85 Frauen betrug die Zervixlänge mehr als 25 mm. In dieser Gruppe erhielten nur zwei Frauen ein positives PartoSure™-Ergebnis. Eine dieser beiden Frauen gebar in den folgenden sieben Tagen, die andere blieb noch mehr als 14 Tage schwanger. Von den 83 Frauen mit negativem PartoSure™ gebaren vier innerhalb von sieben Tagen und zwei weitere innerhalb von 14 Tagen.

Die daraus errechnete Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für die verschiedenen Gruppen sowie Zeitspannen finden sich in Tabelle 21 und 22, eine Veranschaulichung der Daten für die Geburt innerhalb von sieben Tagen in Abbildung 8.

	SN	SP	PPV	NPV
ZL ≤ 15 mm	50 %	86,4 %	40 %	90,5 %
15 mm < ZL ≤ 25 mm	25 %	95 %	33,3 %	92,7 %
ZL > 25 mm	20 %	98,8 %	50 %	95,2 %

Tabelle 21: Statistische Vorhersagekraft des PartoSure™ für eine Geburt innerhalb von sieben Tagen in den präselektierten Risikokollektiven, aufgeteilt nach gemessener Zervixlänge

Zervixlänge	SN	SP	PPV	NPV
≤ 15 mm	28,6 %	84,2 %	40 %	76,2 %
15 mm < ZL ≤ 25 mm	25 %	95 %	33,3 %	92,7 %
> 25 mm	14,3 %	98,7 %	50 %	92,8 %

Tabelle 22: Statistische Vorhersagekraft des PartoSure™ für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen in den präselektierten Risikokollektiven, aufgeteilt nach gemessener Zervixlänge

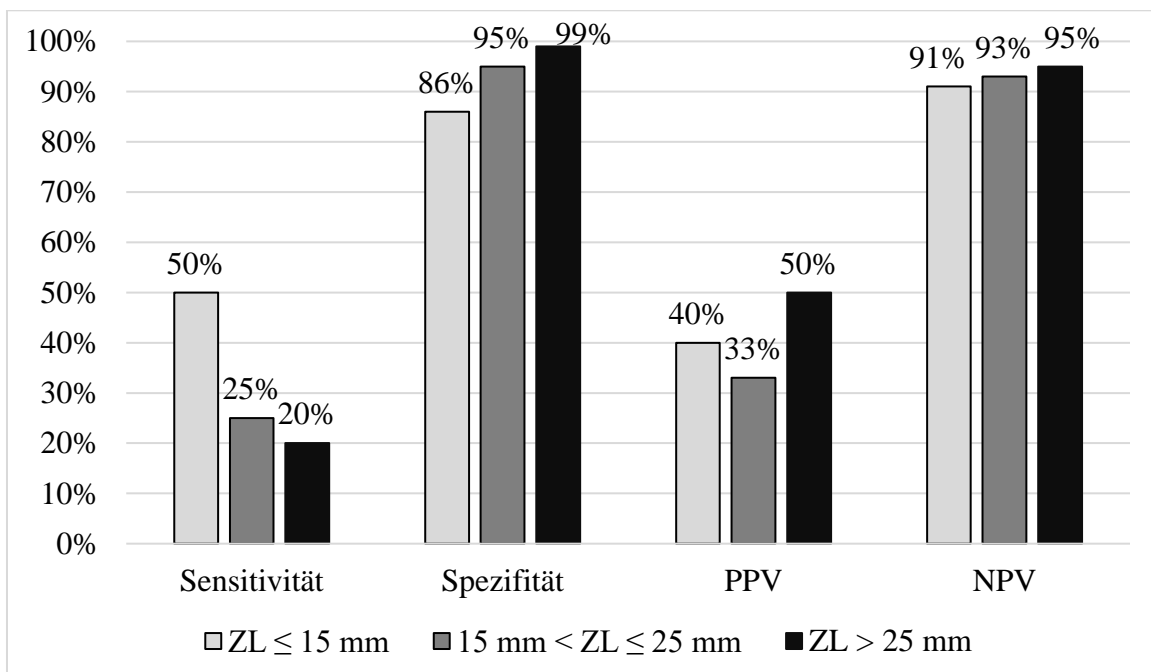


Abbildung 8: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für den PartoSure™ in den verschiedenen Kollektiven für die Geburt innerhalb von sieben Tagen, gerundete Angaben in Prozent

5 Diskussion

5.1 Relevanz des Themas

5.1.1 Vermeidung unnötiger Hospitalisierungen und Therapien

Noch immer fehlt ein Test, der eine drohende Frühgeburt sicher ausschließt. Insgesamt gebaren in unserer Kohorte nur 13 (8,4 %) der 155 Frauen, die sich mit Verdacht auf eine drohende Frühgeburt vorstellten innerhalb von sieben Tagen, fünf weitere (3,2 %) innerhalb von 14 Tagen und 52 (33,5 %) vor vollendeter 37. SSW. Von den 105 Frauen, die nach der Untersuchung stationär aufgenommen wurden, gebaren nur 19 (18,1 %) im Rahmen dieses stationären Aufenthalts. Durch das Fehlen eines prognostisch verlässlichen Tests besteht die Gefahr der Übertherapie, durch welche einerseits unnötige Risiken für Mutter und Kind und andererseits hohe Kosten für das Gesundheitssystem verursacht werden können. Nicholson et al. befassten sich im Jahr 2000 mit den Kosten, welche durch die stationäre Aufnahme von schwangeren Frauen mit drohender Frühgeburt für die USA entstehen. Dabei schätzten sie die Gesamtkosten auf über 820 Millionen US-\$. Davon waren über 360 Millionen US-\$ auf die Frauen zurück zu führen, die nicht innerhalb dieses Krankenhausaufenthaltes gebaren und mit intakter Schwangerschaft entlassen wurden. Die medianen Kosten pro Hospitalisierung der Frauen, die nicht innerhalb des Aufenthaltes gebaren, betrugen dabei 2159 US\$. In der Studie von Nicholson et al. lag der Anteil an Frauen, die nicht während des Aufenthaltes gebaren, mit 36 % deutlich niedriger als in unserer Studie (Nicholson et al. 2000). In unserem Fall gebaren 86 (81,9 %) Frauen erst nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt, welcher auf die initiale Vorstellung mit PartoSure™-Testung folgte. Bei diesen 86 Frauen wäre ein Krankenhausaufenthalt durch einen validen diagnostischen Test potenziell vermeidbar gewesen. Im Rahmen unserer Studie ist es jedoch schwer möglich zu differenzieren, ob es sich wirklich um eine vermeidbare Hospitalisierung handelte oder ob die stationäre Aufnahme eine Frühgeburt verhindern konnte. Auch wenn die Daten aus den USA nicht direkt auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind, lässt sich daraus schließen, dass durch die stationäre Aufnahme von Schwangeren mit drohender Frühgeburt auch in Deutschland sehr hohe Kosten entstehen können, die potenziell vermeidbar wären.

5.1.2 Notwendigkeit der Identifizierung der drohenden Frühgeburten

Demgegenüber stehen die Frauen, welche aufgrund mangelnd sensitiver Tests nicht als Risikoschwangere diagnostiziert werden. In unserer Studie handelte es sich hierbei um neun bzw. fünf Schwangere, bei denen die drohende Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen nicht durch die Zervixlängenmessung mit den Grenzwerten ≤ 15 mm bzw. ≤ 25 mm erkannt wurde. Auch

durch den PartoSure™ wurden neun Schwangere für die Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen falsch-negativ diagnostiziert. Dadurch wird gegebenenfalls die Indikation zur Tokolyse und antenatalen Glukokortikoid-Gabe als RDS-Prophylaxe nicht rechtzeitig gestellt, wodurch das peri- und neonatale Mortalitätsrisiko nicht gesenkt und das Outcome des Frühgeborenen nicht verbessert werden kann (Roberts et al. 2017).

5.1.3 Geringe Datenlage zu PAMG-1

Der Umfang der aktuellen Literatur zum Thema PAMG-1 in Bezug auf die drohende Frühgeburt ist noch relativ gering. Aktuell finden sich dazu vier Meta-Analysen in den Datenbanken im Internet (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) (Gates et al. 2019; Pirjani et al. 2019; Varley-Campbell et al. 2019; Melchor et al. 2018). Nur zwei Studien (Çekmez et al. 2017; Nikolova et al. 2015) verglichen dabei den PAMG-1-Nachweis mit der Zervixlängenmessung und wenige Studien untersuchten die Kombination aus PAMG-1-Nachweis und Zervixlängenmessung (Stand Januar 2020) (Radan et al. 2019; Nikolova et al. 2018; Bolotskikh and Borisova 2017).

Insgesamt errechneten Melchor et al. (2018) in ihrer Meta-Analyse aus 14 Studien mit insgesamt 2278 symptomatischen Probandinnen mit gemischtem Risikoprofil für den PartoSure™ eine gepoolte Sensitivität von 76 % (KI 57–89 %), eine Spezifität von 97 % (KI 95–98 %), einen PPV von 76 % (KI 69–84 %) und einen NPV von 97 % (KI 94–99 %) für eine Geburt innerhalb von sieben Tagen. Doch für die Vorhersagekraft einer Frühgeburt mittels PAMG-1-Nachweis finden sich in den verschiedenen Studien große Unterschiede (Melchor et al. 2018). Bei Begutachtung der einzelnen Studien der Meta-Analyse wird deutlich, dass bspw. die Sensitivität bei gleichem Risikoprofil zwischen 33 % (Melchor et al. 2018; Heverhagen 2015) und 100 % (Bolotskikh and Borisova 2017; Fatkullin et al. 2016; Lou and Ajay 2016) schwankte.

5.2 Allgemeine Ergebnisse der Studie im Vergleich mit aktueller Literatur bzw. der Grundgesamtheit Deutschlands aus dem Jahr 2014

Um sich ein umfassendes Bild von unserem Kollektiv sowie von unseren Ergebnissen zu machen, sollen diese im folgendem Abschnitt einerseits mit der Grundgesamtheit der Schwangeren in Deutschland und andererseits mit ähnlichen Studien zum Thema Frühgeburtsprediktion verglichen werden. Nennenswerte Studien zum PAMG-1-Nachweis bei Schwangeren lieferten hier insbesondere Radan et al. 2019, Nikolova et al. 2018, Bolotskikh and Borisova 2017, Ehsanipoor et al. 2016, Nikolova et al. 2015 und Lee et al. 2012.

5.2.1 Charakteristika der Schwangeren

Die Prävalenzen verschiedener Schwangerschaftsrisiken unterschieden sich bei unseren Probandinnen nicht wesentlich von denen der Gesamtheit der Schwangeren in Deutschland im Jahr 2014. Auch der prozentuale Anteil der Erstgravidae unterschied sich mit 47,1 % in unserer Studie nur leicht von dem der Grundgesamtheit (40,35 %) (AQUA-Institut 2015). Eine Auflistung der Prävalenzen verschiedener Risikofaktoren findet sich in Tabelle 23. Das mediane Alter in unserer Studie betrug 31 Jahre. In vergleichbaren Studien lag das Alter mit 25 (Bolotskikh and Borisova 2017) bzw. 27 Jahren (Nikolova et al. 2015) etwas niedriger. Auch der Anteil der Erstgravidae lag mit 47,1 % in unserer Studie etwas höher als beispielsweise bei Bolotskikh et al. mit 32 % (Bolotskikh and Borisova 2017).

Risikofaktor	Unsere Studie	Grundgesamtheit aller Schwangeren in Deutschland
Alter > 35 Jahre	18,7 %	16,67 %
Alter < 18 Jahre	0,6 %	0,70 %
Nikotinkonsum	9,0 %	6,84 %
Adipositas	7,1 %	8,11 %

Tabelle 23: Prävalenz ausgewählter Risikofaktoren in unserer Studie im Vergleich zur Grundgesamtheit aller Schwangeren in Deutschland im Jahr 2014 (AQUA-Institut 2015)

In einer großen Kohortenstudie über Einlingsschwangerschaften konnte gezeigt werden, dass das fortgeschrittene Alter der Schwangeren einen Einfluss auf das Frühgeburtsrisiko hat. Das geringste Frühgeburtsrisiko wurde hier für Schwangere zwischen 30 und 35 Jahren festgestellt, das höchste Risiko für Frauen > 40 Jahren. Auch für jüngere Schwangere (20–24 Jahre) wurde ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko ermittelt (Fuchs et al. 2018). Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Liu and Zhang 2014; Lawlor et al. 2011; Berkowitz et al. 1998). Lynch et al. hingegen konnten in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Alter und dem Risiko einer Frühgeburt belegen (Lynch et al. 2014). Die Relevanz des Themas steigt, da das Durchschnittsalter der Schwangeren zunimmt (Pearce et al. 1999). Auswertungen des statistischen Bundesamtes in Deutschland zeigten, dass in den letzten Jahren das Alter der Mütter bei der Geburt ihres ersten Kindes deutlich zugenommen hat. Zu Beginn der 1970er Jahre lag das Durchschnittsalter der Erstgravidae in Westdeutschland noch bei circa 24 Jahren, 2012 bereits bei 29 Jahren (Statistisches Bundesamt 2013). In unserer Studie waren Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 25 mm signifikant jünger als Frauen mit einer Zervixlänge von > 25 mm. Für den Grenzwert von ≤ 15 mm konnte jedoch kein signifikanter Unterschied im Alter der

Schwangeren gefunden werden. Auch für den Risikofaktor „> 35 Jahre“ gab es in Bezug auf die Zervixlänge keine signifikanten Unterschiede. In der Literatur wird der Zusammenhang zwischen Alter und Zervixlänge ebenfalls widersprüchlich diskutiert. Van der Ven et al. stellten eine abnehmende Zervixlänge bei abnehmendem mütterlichen Alter fest (van der Ven et al. 2015), während Cho et al. keinen Zusammenhang finden konnten (Cho et al. 2017). Mehrere Studien stellten fest, dass die Gruppe der unter 20 Jährigen eine signifikant kürzere Zervixlänge aufwies (Erasmus et al. 2005; Palma-Dias et al. 2004; Heath et al. 1998). Für unseren Risikofaktor „< 18 Jahre“ konnte sich dies nicht bestätigen, jedoch traf dieser Risikofaktor nur auf eine Schwangere zu. Ehsanipoor et al. fanden, ebenso wie wir, in ihrer Studie zum PAMG-1-Nachweis bei Frauen mit drohender Frühgeburt keine signifikanten Unterschiede im maternalen Alter beim Vergleich der PAMG-1-positiven Frauen zu den PAMG-1-negativen Frauen (Ehsanipoor et al. 2016).

Studien deuten darauf hin, dass das Risiko für eine Frühgeburt insbesondere ab Adipositas Grad II (BMI > 35 kg/m²) zunimmt (Torloni et al. 2009). Die Zervixlänge hingegen scheint bei steigendem BMI zu steigen (van der Ven et al. 2015; Palma-Dias et al. 2004). In vielen Studien konnte auch gezeigt werden, dass sich ein sehr niedriger BMI zu Beginn der Schwangerschaft negativ auf das durchschnittliche Gestationsalter bei Geburt auswirkt und Frauen mit niedrigem BMI häufiger eine Frühgeburt erleiden als ein normalgewichtiges Vergleichskollektiv (Sharifzadeh et al. 2015; Lynch et al. 2014; Salihu et al. 2009). Heath et al. konnten zusätzlich nachweisen, dass Schwangere mit einem niedrigen BMI eine signifikant kürzere Zervixlänge hatten (Heath et al. 1998). In unserer Studie wirkte sich der BMI bzw. das Vorhandensein von Adipositas nicht signifikant auf die Zervixlänge oder das PartoSure™-Ergebnis aus. Ehsanipoor et al. fanden in Ihrer Studie ebenfalls keine signifikanten Unterschiede des BMI beim Vergleich der Schwangeren mit positivem und negativem PAMG-1-Nachweis (Ehsanipoor et al. 2016).

Nikotinkonsum während der Schwangerschaft scheint gehäuft zu einem vorzeitigen Blasenprung und somit auch zu einem erhöhten Frühgeburtsrisiko zu führen (Ko et al. 2014; Berkowitz et al. 1982). Die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag steht ebenfalls im Zusammenhang mit einer Frühgeburt: je höher der Konsum, desto höher das Risiko einer Frühgeburt (Berkowitz et al. 1982). Der kausale Zusammenhang ist noch nicht endgültig erforscht. Diskutiert wird jedoch eine durch Nikotin verursachte, uterine Vasokonstriktion sowie eine fetale Hypoxie, bedingt durch einen erhöhten Kohlenmonoxid-Spiegel im fetalen Blut (Ion and Bernal 2015). Erasmus et al. untersuchten den Einfluss von Nikotinkonsum auf die Zervixlänge. Zwar fand er eine signifikant kürzere Zervixlänge bei Raucherinnen, der Zusammenhang war jedoch

nicht signifikant (Erasmus et al. 2005). Ehsanipoor et al. fanden in ihrem Studienkollektiv ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Nikotinkonsum beim Vergleich der Gruppe der PAMG-1-positiven Schwangeren zu den PAMG-1-negativen Schwangeren (Ehsanipoor et al. 2016).

Für keinen der oben genannten Risikofaktoren konnten wir signifikant kürzere Zervixlängen messen oder erhielten signifikant häufiger ein positives PartoSure™-Ergebnis. Diese Ergebnisse könnten darauf zurückzuführen sein, dass die Zervixlänge und auch die Frühgeburt von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst wird und nicht auf einen einzelnen Risikofaktor zurück zu führen ist. Unterschiede zwischen unserer Studie und der Literatur könnten sich auch daraus ergeben, dass in vielen Studien ein asymptomatisches Kollektiv erfasst wurde (Cho et al. 2017; van der Ven et al. 2015; Erasmus et al. 2005; Palma-Dias et al. 2004), während es sich bei unserer Studie um ein symptomatisches Kollektiv handelte.

5.2.2 Gestationsalter am Tag der Untersuchung

Der Median des Gestationsalters am Tag der Untersuchung betrug 208 Tage, also 29+5 SSW. Dies entspricht ungefähr dem Gestationsalter vergleichbarer aktueller Studien zum Thema Prädiktion einer Frühgeburt mittels PartoSure™ oder Zervixlängenmessung. Der Median des Gestationsalters betrug beispielsweise 30+5 SSW bei Nikolova et al. und 30+3 SSW bei Radan et al. (Radan et al. 2019; Nikolova et al. 2018). Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 15 mm stellten sich dabei mit einem signifikant niedrigerem Gestationsalter vor als Frauen mit einer längeren Zervix. Dies könnte darauf zurück zu führen sein, dass niedergelassene Frauenärzte ambulant eine Zervixlängenmessung durchführen und Schwangere bei Auffälligkeiten zur Abklärung in die Klinik einweisen. Das Gestationsalter unterschied sich jedoch nicht in Abhängigkeit des PartoSure™-Ergebnisses. Auch Ehsanipoor et al. fanden keine Unterschiede im Gestationsalter beim Vergleich von positivem zu negativem PAMG-1-Nachweis (Ehsanipoor et al. 2016).

5.2.3 Zervixlänge und PartoSure™-Ergebnis am Tag der Untersuchung

Die mediane Zervixlänge in unserer Studie lag bei 27 mm. Salomon et al. (2009) erstellten Perzentilenkurven der Zervixlänge je nach Gestationsalter. Dabei lag die 50. Perzentile in der 22. SSW bei 41 mm und in der 34. SSW bei 32,3 mm (Salomon et al. 2009). Somit liegt die mediane Zervixlänge unserer Studie deutlich unter der 50. Perzentile. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass es sich in unserer Studie um ein symptomatisches Kollektiv handelt. Beim Vergleich mit ähnlichen Studien zeigte sich keine relevante Abweichung der medianen Zervixlänge mehr. Nikolova et al. (2018) erhielten für die Zervixlänge ebenfalls einen mittleren Wert von 27 mm in ihrer Studie zum Thema Frühgeburtsprädiktion mittels PAMG-1-Nachweis

und Zervixlängenmessung. Auch bei der Rate der Frauen, welche ein positives PartoSure™-Ergebnis erhielten, lagen die Ergebnisse von Nikolova et al. (2018) nah an unseren Ergebnissen. Der PartoSure™ fiel in unserer Studie bei 6,5 % der Frauen positiv aus, bei Nikolova et al. (2018) erhielten 7,8 % ein positives Ergebnis (Nikolova et al. 2018).

Frauen mit positivem PartoSure™ hatten eine signifikant kürzere mediane Zervixlänge und signifikant häufiger eine Zervixlänge von ≤ 15 mm als Frauen mit negativem PartoSure™. Umgekehrt erhielten Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 15 mm signifikant häufiger ein positives PartoSure™-Ergebnis. Dies scheint wenig überraschend, da beide Tests auf eine Frühgeburt hinweisen sollen und dementsprechend ähnlich reagieren sollten. Auch in der Studie von Bolotskikh et al. stieg der prozentuale Anteil der Frauen, die ein positives PartoSure™-Ergebnis erhielten mit abnehmender Zervixlänge (ZL > 25 mm: 7,5 %, ZL ≤ 25 mm: 26,0 %, ZL ≤ 20 mm: 71,4 %, ZL ≤ 15 mm: 80 %). Über die Signifikanz dieser Ergebnisse wurde jedoch nicht berichtet (Bolotskikh and Borisova 2017). Auch Nikolova et al. berichteten von einer zunehmenden Wahrscheinlichkeit für einen positiven PartoSure™ bei kürzerer Zervixlänge. In der Studie von 2015 erhielten 30 % der Frauen mit einer Zervixlänge von < 25 mm einen positiven PartoSure™-Test. Demgegenüber standen 12 % in der Gruppe der Frauen mit einer Zervixlänge von ≥ 25 mm (Nikolova et al. 2015).

5.2.4 Stationäre Aufnahme und Therapie

67,7 % der Schwangeren in unserer Studie wurden stationär aufgenommen. Insgesamt erhielten 49,7 % der Probandinnen eine RDS-Prophylaxe, 50,7 % eine antibiotische Therapie und 39,0 % eine Tokolyse. Deutschlandweit erhielten insgesamt nur 4,73 % der Schwangeren im Jahr 2014 eine Lungenreifebehandlung (AQUA-Institut 2015). Dieser Unterschied kann durch das symptomatische Kollektiv unserer Studie erklärt werden. Bei Radan et al. (2019) lag der Anteil der therapierten Frauen sogar noch höher als in unserer Studie: 79,66 % der symptomatischen Frauen wurden stationär aufgenommen, 71,19 % erhielten eine RDS-Prophylaxe und 76,27 % eine Tokolyse (Radan et al. 2019).

Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 15 mm und ≤ 25 mm wurden signifikant häufiger stationär aufgenommen und waren signifikant länger stationär als Frauen mit einer längeren Zervix. Frauen mit positivem PartoSure™ wurden nicht häufiger aufgenommen, waren aber länger stationär als Frauen mit negativem PartoSure™. Dieser Unterschied könnte darauf zurück zu führen sein, dass das Ergebnis der Zervixlängenmessung in unserer Klinik therapieentscheidend ist, während das PartoSure™-Ergebnis in der Studie die Therapieentscheidung nicht beeinflusste. In der Studie von Ehsanipoor et al. wurden die Frauen mit positivem PAMG-1-

Nachweis ebenfalls nicht häufiger stationär aufgenommen (Ehsanipoor et al. 2016). In unserer Studie unterschied sich die Therapie signifikant je nach Testergebnis und Zervixlängenmessung. Frauen mit positivem PartoSure™ oder mit einer kürzeren Zervixlänge (≤ 15 mm und ≤ 25 mm) wurden signifikant häufiger mit Antibiotika, Tokolytika und RDS-Prophylaxe therapiert. Anders als in unserer Studie wurden die PAMG-1-positiven Frauen bei Ehsanipoor et al. nicht häufiger mit antenatalen Kortikosteroiden zur RDS-Prophylaxe behandelt. Die Probandinnen und die Ärzte waren jedoch im Gegensatz zu unserer Studie gegenüber dem PAMG-1-Ergebnis verblindet. Zur Dauer der stationären Aufnahme, zur Tokolyse und zur Antibiotikatherapie machen Ehsanipoor et al. keine Angaben (Ehsanipoor et al. 2016).

5.2.5 Gestationsalter bei Geburt, Frühgeburtenrate

Nur wenige vergleichbare Studien geben das mediane Gestationsalter bei Geburt an. Meist wird nur die Frühgeburtenrate innerhalb der nächsten sieben Tage beschrieben, welche im Kapitel 5.3 behandelt wird.

Das mediane Gestationsalter bei Geburt betrug in unserer Studie 269 Tage, dies entspricht $38+3$ SSW. Bei Çekmez et al. lag das mediane Gestationsalter bei Geburt mit $34,3$ SSW noch niedriger als in unserer Studie. In deren Studie wurden Frauen mit einer Zervixlänge von ≥ 30 mm ausgeschlossen. Dies könnte die erhöhte Frühgeburtenrate erklären (Çekmez et al. 2017).

Die Frühgeburtenrate in Deutschland betrug im Jahr 2014 insgesamt $8,87\%$ und bei Einlingen sogar nur $6,88\%$ (AQUA-Institut 2015). In unserer Studie lag die Frühgeburtenrate bei $33,5\%$ und war somit deutlich gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöht. Dabei war sowohl der Anteil der sehr frühen Frühgeburten ($< 28+0$ SSW) als auch der Anteil der frühen ($28+0$ SSW bis $31+6$ SSW) und der späten Frühgeborenen ($32+0$ SSW bis $36+6$ SSW) erhöht (siehe Tabelle 24). Diese Unterschiede lassen sich durch die Auswahl eines symptomatischen Kollektivs erklären. Außerdem handelt es sich bei unserer Klinik um ein Perinatalzentrum des Levels I. Auch das kann ein Grund für die erhöhte Frühgeburtenrate sein.

Gestationsalter	Unsere Studie	Deutschlandweit 2014
< 28+0	3,9 % (6)	0,60 %
28+0 – 31+6	6,5 % (10)	0,93 %
32+0 – 36+6	23,2 % (36)	7,34 %
37+0 – 41+6	66,5 % (103)	90,56 %
≥ 42+0	0,0 % (0)	0,56 %

Tabelle 24: Prozentuale Verteilung der Neugeborenen bezüglich des Gestationsalters, unsere Studie (mit den absoluten Werten in Klammern) im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv in Deutschland (Erfassungsjahr 2014 (AQUA-Institut 2015))

Bereits seit einigen Jahren ist bekannt, dass Frauen mit abnehmender Zervixlänge ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt haben (Owen 2001; Hassan et al. 2000; Iams et al. 1996). Unsere Studie unterstreicht diese Erkenntnisse. Frauen mit einer kürzeren Zervixlänge gebären zu einem signifikant früheren Gestationszeitpunkt und erlitten signifikant häufiger eine Frühgeburt vor 37+0 SSW. Dies traf sowohl für Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 15 mm als auch für Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 25 mm zu.

Auch für einen positiven PAMG-1-Nachweis zeigte sich in den letzten Jahren ein Zusammenhang zur Frühgeburtslichkeit. Lee et al. (2009) legten nahe, dass ein positiver PAMG-1-Nachweis bei intakter Fruchtblase ein Hinweis auf die bevorstehende Geburt sein könnte (Lee et al. 2009). In der Studie von Ehsanipoor waren die Neugeborenen der PAMG-1-positiven Frauen bei Geburt im Median sieben Tage jünger, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Bei Lee et al. (2012) hingegen zeigte sich dieser Unterschied signifikant. Außerdem erlitten Frauen mit positivem PAMG-1-Nachweis sowohl häufiger eine Frühgeburt vor 35+0 SSW als auch vor 37+0 SSW (Lee et al. 2012). Auch in unserer Studie gebären Frauen mit positivem PartoSure™ zu einem signifikant früheren Gestationszeitpunkt und erlitten signifikant häufiger eine Frühgeburt vor 37+0 SSW.

5.2.6 Zeitintervall in Tagen zwischen Testung und Geburt sowie Entbindung innerhalb von sieben bzw. 14 Tagen

In unserer Studie gebären Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 25 mm in einem signifikant kürzeren Zeitintervall nach Testung als Frauen mit längerer Zervix. Dieses Ergebnis erhielten auch Iams et al. (Iams et al. 1996). Für den Cut-off von ≤ 15 mm zeigte sich in unserer Studie kein signifikant verkürztes Zeitintervall zwischen Testung und Geburt. Frauen mit einer Zervix von ≤ 15 mm gebären in unserer Studie signifikant häufiger innerhalb von 14 Tagen, jedoch nicht innerhalb von sieben Tagen. In den Studien von Tsoi et al. (2003) und Fuchs et al. (2004) hingegen gebären Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 15 mm signifikant häufiger innerhalb von sieben Tagen als Frauen mit längerer Zervix. Außerdem konnten beide Studien für den Cut-off

von ≤ 15 mm eine sehr hohe Odds Ratio für eine Geburt innerhalb von sieben Tagen errechnen (Fuchs et al. 2004; Tsoi et al. 2003). Frauen mit einer Zervixlänge von ≤ 25 mm gebären in unserer Studie weder innerhalb von sieben noch innerhalb von 14 Tagen signifikant häufiger als Frauen mit einer Zervixlänge von > 25 mm. In unserer Studie stieg jedoch bei abnehmender Zervixlänge (ZL > 25 mm, ZL 15–25 mm, ZL ≤ 15 mm) die Frühgeburtenrate innerhalb der nächsten sieben Tage von 5,9 % über 9,1 % auf 15,4 %. Diesen Zusammenhang beschrieben auch einige Studien zum Thema Zervixlängenmessung bei Frauen mit drohender Frühgeburt (Nikolova et al. 2015; Fuchs et al. 2004; Tsoi et al. 2003).

Frauen mit positivem PartoSure™ gebären in unserer Studie innerhalb eines signifikant kürzeren Zeitintervalls nach Testung als Frauen mit negativem Ergebnis und erlitten signifikant häufiger eine Frühgeburt innerhalb von sieben bzw. 14 Tagen nach Testung. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch in der Literatur. In der Studie von Ehsanipoor et al. war das Zeitintervall zwischen Testung und Geburt bei den PAMG-1-positiven Frauen im Median sieben Tage kürzer als bei den PAMG-1-negativen Frauen. Der Unterschied zeigte jedoch keine Signifikanz. Die Studie kam aber zu dem Ergebnis, dass Frauen mit positivem PAMG-1-Nachweis signifikant häufiger innerhalb von sieben Tagen gebären, als Frauen mit negativem PAMG-1-Nachweis (Ehsanipoor et al. 2016). Auch Lee et al. (2012) fanden in ihrer Studie ein signifikant kürzeres Zeitintervall zwischen Testung und Geburt bei positivem PAMG-1-Nachweis. PAMG-1-positive Frauen erlitten dabei signifikant häufiger eine Geburt innerhalb von 48 Stunden, innerhalb von sieben und innerhalb von 14 Tagen als PAMG-1-negative Frauen (Lee et al. 2012).

5.2.7 Entbindungsmodus

In unserer Studie wurden 106 (68,4 %) der Neugeborenen vaginal und 49 (31,6 %) per Kaiserschnitt entbunden. Dies entspricht annähernd dem Jahresdurchschnitt aller Neugeborenen in Deutschland. Im Jahre 2014 wurden in Deutschland 67 % der Kinder vaginal und 32 % per Sectio entbunden (AQUA-Institut, 2015). Frauen mit positivem PartoSure™-Test gebären in unserer Studie nicht häufiger per Sectio als Frauen mit negativem PartoSure™. Gleiches zeigte sich für Frauen mit verkürzter Zervix. In der aktuellen Literatur fehlen vergleichbare Ergebnisse. In Studien über den PAMG-1-Nachweis und die Zervixlängenmessung zur Vorhersage der drohenden Frühgeburt wird der Entbindungsmodus meist nicht erwähnt.

5.2.8 Outcome der Neugeborenen

Das AQUA-Institut errechnete in der Bundesauswertung keine Mediane für metrische Variablen des Outcomes der Neugeborenen, sondern nur die prozentuale Verteilung innerhalb bestimmter Kategorien. Somit war ein direkter Vergleich des Outcomes der Neugeborenen

unserer Studie mit dem der Grundgesamtheit Deutschlands schwierig. Insbesondere die Verteilung der Körperlänge, des Geburtsgewichts und des Kopfumfangs unterschieden sich in unserer Studie von der Grundgesamtheit. Mehr als die Hälfte der Neugeborenen in Deutschland (65,46 %) erreichte eine Körperlänge von 50–54 cm postpartal. Auch in unserer Studie lag der größte Anteil der Neugeborenen innerhalb dieses Bereichs, mit 48,4 % war der Anteil jedoch deutlich geringer. Die mediane Körperlänge betrug 50,0 cm. 51,0 % der Neugeborenen in unserer Studie erreichten ein Geburtsgewicht zwischen 3000 g und 3999 g, das mediane Geburtsgewicht betrug 3095 g. In Deutschland erreichten sogar 66,91 % der Neugeborenen diese Gewichtsklasse. Der Kopfumfang fiel in unserer Studie etwas kleiner aus als im Vergleichskollektiv. Die Mehrzahl (43,97 %) der Neugeborenen Deutschlands hatten einen Kopfumfang zwischen 35 und 37 cm. In unserer Studie lagen nur 32,3 % der Neugeborenen in diesem Bereich und der mediane Kopfumfang lag bei 34 cm. In unserer Studie wurden jedoch circa doppelt so viele Neugeborene postpartal in die Kinderklinik verlegt als im Gesamtkollektiv Deutschlands (21,9 % vs. 10,94 %) (AQUA-Institut 2015). Diese Unterschiede lassen sich durch die deutlich erhöhte Frühgeburtenrate in unserer Studie im Vergleich zur Grundgesamtheit erklären (8,87 % in Deutschland vs. 33,5 % in unserer Studie) (AQUA-Institut 2015).

Je nach Testergebnis der Zervixlängenmessung und des PartoSure™-Tests unterschied sich das Outcome der Neugeborenen (APGAR Score nach einer, fünf und zehn Minuten, Körperlänge, Kopfumfang und Gewicht) jeweils signifikant. Kinder der Frauen mit kürzerer Zervix (≤ 15 mm und ≤ 25 mm) oder positivem PartoSure™ hatten niedrigere APGAR-Scores, ein niedrigeres Gewicht, eine kürzere Körperlänge, einen kleineren Kopfumfang und wurden signifikant häufiger in die Kinderklinik verlegt. Dies könnte darauf zurück zu führen sein, dass diese Frauen auch signifikant häufiger eine Frühgeburt vor der vollendeten 37. SSW erlitten. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch Lee et al. (2012) in ihrer Studie zum PAMG-1-Nachweis bei Frauen mit drohender Frühgeburt. Dabei hatten die Neugeborenen der Frauen mit positivem PAMG-1-Nachweis ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht, signifikant häufiger einen APGAR Score von < sieben nach ein und fünf Minuten und wurden signifikant häufiger auf die neonatologische Intensivstation aufgenommen als Neugeborene der Frauen mit negativem PAMG-1-Nachweis. Auch in dieser Studie gebaren die Frauen mit positivem PAMG-1-Nachweis signifikant häufiger vor 34+0 SSW und vor 37+0 SSW (Lee et al. 2012).

5.2.9 Fazit der allgemeinen Ergebnisse des Kollektivs

Unser Kollektiv unterscheidet sich im Vergleich zur Grundgesamtheit aller Schwangeren und Neugeborenen in Deutschland insbesondere bei der Frühgeburtenrate und dem Outcome der

Neugeborenen. Diese Unterschiede lassen sich durch die Auswahl eines symptomatischen Kollektivs erklären. Auf der anderen Seite weicht unser Kollektiv in den Punkten wie Charakteristika der Schwangeren, Gestationsalter und Zervixlänge am Untersuchungstag, Frühgeburtenrate und Outcome der Neugeborenen nicht wesentlich von vergleichbaren Studien zum Thema Prädiktion einer bevorstehenden Frühgeburt ab. Dies deutet auf eine gewisse Validität und Vergleichbarkeit unserer Studienergebnisse hin.

5.3 Einschätzung des Risikoprofils unseres Kollektivs

Melchor et al. (2018) teilten in ihrer Meta-Analyse zum Thema Prädiktion einer drohenden Frühgeburt die verschiedenen Studien je nach Frühgeburtsrisiko des Kollektivs in drei Gruppen auf (niedriges, mittleres und hohes Risiko). Die Einteilung erfolgte hierbei gemäß folgendem Schema: Anhand dreier Vergleichsstudien ermittelten sie die Frühgeburtenrate innerhalb von sieben Tagen inklusive Konfidenzintervall bei symptomatischen Frauen mit Zervixlängen zwischen 15 und 30 mm (7,5–10,7 %, Konfidenzintervall 4,58–16,25 %). Studien, deren Frühgeburtenrate innerhalb von sieben Tagen innerhalb dieses Konfidenzintervalls lag, entsprachen der Kohorte mit mittlerem Risiko. Studien mit einer geringeren Frühgeburtenrate innerhalb von sieben Tagen wurden in die Niedrigrisikogruppe eingeteilt, Studien mit höherer Rate in die Hochrisikogruppe (Melchor et al. 2018).

In unserer Studie gebaren 8,4 % der Frauen innerhalb von sieben Tagen. Dabei handelte es sich um ein unselektiertes aber symptomatisches Patientenkollektiv. Unabhängig von Risikofaktoren wie beispielsweise eine vorangegangene Frühgeburt oder eine verkürzte Zervix wurden alle Frauen eingeschlossen, welche sich mit Symptomen einer drohenden Frühgeburt in der Schwangeren-Ambulanz vorstellten und eine Muttermundseröffnung von weniger als drei Zentimetern aufwiesen. Laut Melchor et al.'s Risikoeinteilung liegt das Kollektiv unserer Studie mit einer Frühgeburtenrate innerhalb der nächsten sieben Tage von 8,4 % im Bereich des mittleren Risikos. Trotz der deutlich erhöhten Gesamt-Frühgeburtenrate von 33,5 % handelt es sich bei unserem Kollektiv also nicht um ein Hochrisikokollektiv. Bei den meisten Studien zum Thema Prädiktion der drohenden Frühgeburt bei symptomatischen Schwangeren mittels PAMG-1-Nachweis lag die Frühgeburtenrate genau wie bei unserer Studie zwischen 4,58 % und 16,25 % (Melchor et al. 2018).

5.4 Prädiktion mittels Zervixlängenmessung

5.4.1 Vorhersagewerte der Zervixlängenmessung im Vergleich zu aktuellen Studien

In unserer Studie erhielten wir für den Grenzwert von ≤ 15 mm für eine Geburt innerhalb von sieben Tagen eine Sensitivität von 30,8 %, eine Spezifität von 84,5 %, einen PPV von 15,4 % und einen NPV von 93,0 %, sowie für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen eine Sensitivität von 38,9 %, eine Spezifität von 86,1 %, einen PPV von 26,9 % und einen NPV von 91,5 %. Für den Cut-off von ≤ 25 mm und die Geburt innerhalb von sieben Tagen errechneten wir eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von jeweils 61,5 %, 56,3 %, 11,4 %, 94,1 %, bzw. für die Geburt innerhalb von 14 Tagen von je 61,1 %, 56,9 %, 15,7 %, 91,8 %. Diese Werte entsprechen dabei ungefähr denen der aktuellen Literatur. Nikolova et al. (2018) erhielten in ihrer Studie mit 383 Probandinnen und einem Grenzwert von 25 mm für eine Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen eine Sensitivität von 69,2 %, eine Spezifität von 62,5 %, einen PPV von 11,8 % und einen NPV von 96,5 %. Für die Geburt innerhalb von 14 Tagen lag die Sensitivität bei 64,1 %, die Spezifität bei 63,1 %, der PPV bei 16,5 % und der NPV bei 93,9 % (Nikolova et al. 2018). Die Werte unterschieden sich also nicht wesentlich von den Ergebnissen unserer Studie. Auch unsere Ergebnisse des Grenzwertes 15 mm sind annähernd kompatibel mit den Ergebnissen der aktuellen Studien wie beispielsweise der Studie von Radan et al. (siehe Tabelle 25) (Radan et al. 2019).

Beim Betrachten der Gesamtheit der verschiedenen Studien fällt vor allem der konsequent niedrige PPV der Zervixlängenmessung auf, während der NPV beinahe immer über 90 % liegt. In Tabelle 25 finden sich zum Vergleich noch weitere Ergebnisse anderer aktueller Studien.

	Cut-off (mm)	Tage bis Geburt	SN (%)	SP (%)	PPV (%)	NPV (%)
Unsere Studie	15	7	30,8	84,5	15,4	93,0
		14	38,9	86,1	26,9	91,5
	25	7	61,5	56,3	11,4	94,1
		14	61,1	56,9	15,7	91,8
(Nikolova et al. 2018)	25	7	69,2	62,5	11,8	96,5
		14	64,1	63,1	16,5	93,9
(Radan et al. 2019)	15	7	50	72,7	21,1	90,9
		14	50	75,5	36,8	84,1
	25	7	87,5	41,8	17,9	95,8
		14	78,6	42,9	28,2	87,5
(Bolotskikh and Borisova 2017)	25	7	83	59	22	96
		14	79	59	24	94

Tabelle 25: Vorhersagekraft der Zervixlänge in Bezug auf eine Frühgeburt innerhalb von sieben bzw. 14 Tagen, verglichen mit der aktuellen Literatur

5.4.2 Grenzwerte der Zervixlängenmessung

In vielen aktuellen Studien kommen zur Abgrenzung einer verkürzten Zervix die Grenzwerte 15 mm und 25 mm zum Einsatz (Radan et al. 2019; Bolotskikh and Borisova 2017). Salomon et al. (2009) führten eine Studie an circa 6000 Probandinnen durch, um die durchschnittliche Zervixlänge je nach Gestationsalter im Schwangerschaftsverlauf zu ermitteln. Es zeigte sich, dass der Cut-off von 25 mm gemessen in der 22. SSW der 3. Perzentile, in der 28. SSW der 10. Perzentile und in der 33. SSW der 20. Perzentile entsprach. Der Cut-off von 15 mm entsprach bei 26 SSW der 1. und bei 32 SSW der 3. Perzentile. Hierbei handelte es sich um ein Kollektiv mit niedrigem Frühgeburtsrisiko (Salomon et al. 2009). Für den Grenzwert von 15 mm konnte gezeigt werden, dass Frauen mit einer Zervix ≤ 15 mm, gemessen zwischen der 14. und 24. SSW, zu fast 50 % eine Frühgeburt vor 32+0 SSW und zu 64 % eine Frühgeburt vor 37+0 SSW erlitten (Hassan et al. 2000) und mehrere Studien belegten, dass bei einer Zervixlänge von ≤ 25 mm das Risiko für eine spontane Frühgeburt zunahm (Owen 2001; Iams et al. 1996). Dennoch kritisieren Berger et al. (2019), dass der Grenzwert von 25 mm relativ willkürlich gewählt worden sei und sich durch darauf aufbauende Studien verfestigt habe (DGGG et al. 2019). Um die Vergleichbarkeit zu anderen Studien zu gewährleisten wählten wir ebenfalls die Grenzwerte ≤ 15 und ≤ 25 mm.

Interessant ist jedoch, wie sich die Vorhersagekraft der Zervixlängenmessung durch Verschieben des Grenzwertes verändert. Boots et al. (2014) untersuchten die statistischen Güteparameter der Zervixlängenmessung bei verschiedenen Grenzwerten. Dabei fiel auf, dass mit sinkendem Grenzwert die Sensitivität zu Lasten der Spezifität steigt (Boots et al. 2014). Dies spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider. Bei Verschieben des Grenzwertes von 25 mm auf 15 mm steigt die Sensitivität (von 30,8 % auf 61,5 %), während die Spezifität fällt (von 84,5 % auf 56,3 %). Die Unterschiede sind dabei jeweils signifikant. Es werden also mehr Schwangere mit hohem Frühgeburtsrisiko richtig als Hochrisikopatientinnen identifiziert, während Schwangere mit niedrigem Risiko seltener auch als solche identifiziert werden. Der PPV und der NPV hingegen veränderten sich in unserer Studie bei Verschieben des Grenzwertes nicht signifikant.

5.4.3 Relevanz der Zervixlängenmessung

Berghella et al. (2019) untersuchten in einer Meta-Analyse den Benefit der Zervixlängenmessung bei symptomatischen und asymptomatischen Einlingsschwangerschaften. Dabei gebaren symptomatische Frauen, bei denen die Zervixlänge bekannt war, ungefähr vier Tage später als Frauen mit unbekannter Zervixlänge (Mean difference MD 0,64). In der Gruppe mit unbekannter Zervixlänge kam es zu mehr Frühgeburten als in der Gruppe mit bekannter Zervixlänge (RR 0,59). In der Gruppe der asymptomatischen Schwangeren ohne Risikofaktoren waren die Ergebnisse nicht eindeutig interpretierbar. Dort kam es in der Gruppe mit bekannter Zervixlänge sogar zu etwas mehr Frühgeburten als in der Vergleichsgruppe (RR 1,27) (Berghella and Saccone 2019).

Ein weiterer Vorteil der transvaginalen Zervixlängenmessung ist sicherlich, dass dafür keine neuen Materialien benötigt werden. Da ein Ultraschallgerät in jeder Klinik vorhanden sein sollte, entstehen keine zusätzlichen Kosten.

Der hohe NPV in unserer Studie spricht für die Zervixlängenmessung als Diagnostikum. Er besagt, dass die Frauen ohne verkürzte Zervix, sehr wahrscheinlich keine Frühgeburt innerhalb der nächsten sieben bzw. 14 Tage erleiden werden. Für einen guten prädiktiven Test wäre jedoch auch eine höhere Sensitivität wünschenswert, damit möglichst viele drohende Frühgeburten auch als solche erkannt werden und dementsprechend rechtzeitig interveniert werden kann. Dennoch empfehlen sowohl die FIGO als auch die DGGG eine transvaginale Zervixlängenmessung als primäres Screening bei Patientinnen mit Symptomen der drohenden Frühgeburt (DGGG et al. 2019; FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal–Fetal Medicine 2019). Bei asymptomatischen Schwangeren ohne Risikofaktoren wird die Zervixlängenmessung als allgemeines Screening derzeit jedoch nicht empfohlen (DGGG et al. 2019).

5.5 Prädiktion mittels PartoSure™

In unserer Studie konnten wir für den PartoSure™ eine hohe Spezifität (95,8 % bzw. 95,6 %) und einen hohen NPV (93,8 % bzw. 90,3 %) für die Geburt innerhalb von sieben bzw. 14 Tagen errechnen. Die Sensitivität (30,8 % bzw. 22,2 %) und der PPV (40 % bzw. 40 %) fielen hingegen niedrig aus.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch beim Blick in die aktuelle Literatur (siehe Tabelle 26).

	Tage bis Geburt	FG-Risiko	SN (%)	SP (%)	PPV (%)	NPV (%)
Unsere Studie	7	Mittel	30,8	95,8	40,0	93,8
	14	Mittel	22,2	95,6	40,0	90,3
(Melchor et al. 2018)	7	Gesamt	76	97	76	97
		Niedrig	53	98	34	99
		Mittel	77	97	69	98
		Hoch	78	94	83	92
(Nikolova et al. 2015)	7	Hoch	63	96	81	89
(Bolotskikh and Borisova 2017)	7	Mittel	100	95	75	100
	14	Mittel	100	98	88	100
(Radan et al. 2019)	7		25,0	100	100	90,2
	14		14,3	100	100	80,3

Tabelle 26: Vorhersagekraft des PartoSure™ in Bezug auf eine Frühgeburt innerhalb von sieben bzw. 14 Tagen, verglichen mit der aktuellen Literatur

Beim Vergleich mit der Meta-Analyse von Melchor et al. (2018) bestätigt sich die hohe Spezifität (97 %) und der hohe NPV (97 %). Die Sensitivität und der PPV des PartoSure™ lagen mit jeweils 76 % deutlich höher als in unserer Studie. Diese Werte beziehen sich auf ein großes Gesamtkollektiv der 14 Studien, welche die Frühgeburtsprediktion mittels PAMG-1 untersuchten. Dabei wurden insgesamt 2278 Frauen mit gemischtem Risikoprofil und Symptomen der drohenden Frühgeburt einbezogen. In der Gruppe mit intermediärem Risiko (Frühgeburtenrate innerhalb von sieben Tagen zwischen 4,58 % und 16,25 %) erzielte der PartoSure™ eine Sensitivität von 77 %, eine Spezifität von 97 %, einen PPV von 69 % und einen NPV von 98 % (n = 929). Mit einer Frühgeburtenrate von 8,4 % innerhalb von sieben Tagen wäre unsere Studie ebenfalls in der Gruppe mit mittlerem Frühgeburtswisiko einzuordnen. Sensitivität und PPV

fielen bei uns jedoch deutlich niedriger aus und die statistischen Vorhersageparameter unserer Auswertung des PartoSure™ entsprechen beim Vergleich mit der Meta-Analyse eher denen des Niedrigrisikokollektivs (Melchor et al. 2018).

Ähnlich wie bei der Zervixlängenmessung zeigte sich auch beim PAMG-1-Nachweis in vielen Studien ein hoher NPV und eine hohe Spezifität (siehe Tabelle 26). Damit ließe sich bei einem negativen Testergebnis eine Frühgeburt annähernd verlässlich ausschließen. Dennoch wurden über die Hälfte der Frauen in unserem Kollektiv (69,2 %), die innerhalb von 7 Tagen gebären, nicht durch den PartoSure™ erkannt. Auch Dawes et al. berichtet von einer hohen Rate an falsch-negativen Testergebnissen, die die Interpretation eines negativen PartoSure™-Tests erschweren (Dawes et al. 2019). Gates et al. zweifeln in ihrer Meta-Analyse zu Biomarker-Tests bei drohender Frühgeburt ebenfalls an der Nützlichkeit des PartoSure™-Tests (Gates et al. 2019). Melchor et al. empfehlen hingegen den Einsatz des PartoSure™ aufgrund des höheren PPV im Vergleich zu anderen Biomarker-Tests (Melchor et al. 2018).

5.6 Vergleich PartoSure™ vs. Zervixlängenmessung

Zwei Studien verglichen die Vorhersagewerte des PartoSure™ mit denen der Zervixlängenmessung. Nikolova et al. (2015) errechneten dabei ebenfalls eine signifikant höhere Spezifität und einen signifikant höheren PPV für den PartoSure™ als für die Zervixlängenmessung mit dem Grenzwert von ≤ 25 mm für die Vorhersage innerhalb von sieben Tagen. Zusätzlich erhielten sie auch einen signifikant höheren NPV. Nikolova et al. schließen daraus, dass der PartoSure™ der Zervixlängenmessung überlegen ist (Nikolova et al. 2015). Çekmez et al. (2017) errechneten sogar für alle vier Testparameter (Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV) eine signifikante Überlegenheit des PartoSure™ gegenüber der Zervixlängenmessung (Grenzwert 25 mm, Vorhersage innerhalb von sieben Tagen) (Çekmez et al. 2017). Für den Vergleich mit dem Grenzwert von ≤ 15 mm liegen aktuell noch keine Studien vor.

In unserer Studie erzielte der PartoSure™ bezüglich der Spezifität und des PPV signifikant bessere Werte für die Prädiktion einer Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen als die Zervixlängenmessung. Die Sensitivität der Zervixlängenmessung mit dem Grenzwert von 25 mm war dem PartoSure™ für die Vorhersage innerhalb von 14 Tagen signifikant überlegen. Für den klinischen Alltag wäre es besonders wichtig, sich auf ein negatives Ergebnis verlassen zu können. So kann den Frauen ein stationärer Aufenthalt und eine Therapie erspart werden, ohne negative Folgen für das Neugeborene zu riskieren. Dafür ist ein hoher NPV nötig. Dieser

Unterschied sich in unserer Studie nicht signifikant zwischen der PartoSure™-Testung und der Zervixlängenmessung für die Geburt innerhalb von sieben und 14 Tagen. Zwar deutet dieser Vergleich an, dass der PartoSure™ eine Frühgeburt in den nächsten sieben Tagen besser vorhersagen könnte als die Zervixlängenmessung, dennoch bleiben in unserer Studie Zweifel an dem zusätzlichen Nutzen. 6,2 % der Frauen, die ein negatives PartoSure™-Ergebnis erhielten, gebären innerhalb von sieben Tagen und 9,7% innerhalb von 14 Tagen. 30,2 % der Frauen, die ein negatives PartoSure™-Ergebnis erhielten, erlitten trotzdem eine Frühgeburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche. Der PPV war für den PartoSure™ mit 40 % immer noch sehr niedrig, die Spezifität für den PartoSure™ und für die Zervixlängenmessung sehr hoch (86 % für die Zervixlänge mit Cut-off ≤ 15 mm, 96 % für den PartoSure™). Im klinischen Alltag sind jedoch auch die zusätzlich entstehenden Kosten (56 € pro Test (Marie et al. 2020)), der zusätzliche Zeitaufwand und die aufwendige Etablierung neuer diagnostischer Verfahren zu beachten. Bei nur geringem zusätzlichem Nutzen und einer falsch-negativen Rate von beinahe 70 % kann die Akzeptanz für einen neuen Test gering sein.

5.7 Kombination aus Zervixlängenmessung und PartoSure™

Eine aktuelle Studie befasst sich mit der Vorhersagekraft der Kombination aus Zervixlängenmessung und PAMG-1-Nachweis. In dieser Studie wurden ebenfalls die Grenzwerte der Zervixlänge von 15 mm bzw. 25 mm und verschiedene Zeitspannen bis zur Geburt (48 Stunden, sieben Tage, 14 Tage) untersucht. Es handelte sich um eine symptomatische Kohorte. Für die PartoSure™-Testung erzielten Radan et al. hierbei für die Geburt innerhalb von sieben Tagen eine Sensitivität von 25,0 %, eine Spezifität von 100 %, einen PPV von 100 % und einen NPV von 90,2 %. Für die Zervixlängenmessung mit den Cut-offs von 15 mm bzw. 25 mm errechneten sie jeweils eine Sensitivität von 50,0 % bzw. 87,5 %, eine Spezifität von 72,7 % bzw. 41,8 %, einen PPV von 21,1 % bzw. 17,9 % und einen NPV von 90,9 % bzw. 95,8 %. Bei der Schnittmenge der beiden Tests entsprachen die Werte für eine Kombination aus Zervixlängenmessung und PartoSure™ jeweils annähernd denen des alleinigen PartoSure™. Im Vergleich zur alleinigen Zervixlängenmessung konnte durch diese Kombination also der PPV und die Spezifität erhöht werden, während die Sensitivität abnahm und der NPV (> 79 % für alle Tests, Grenzwerte, Kombinationen und Zeitpunkte) annähernd unverändert blieb. Die Testparameter der Vereinigungsmenge entsprachen annähernd den Testparametern der alleinigen Zervixlängenmessung (jeweils mit den entsprechenden Grenzwerten von ≤ 25 mm bzw. ≤ 15 mm) (Radan et al. 2019).

In unserer Studie erhielten wir für die Schnittmenge aus PartoSure™ und der Zervixlängenmessung für beide Grenzwerte und für beide Endpunkte (Geburt innerhalb von sieben und 14 Tagen) jeweils sehr schlechte Sensitivitäten (11,1–23,1 %). Die Spezifität (96,4–97,9 %) und der NPV (89,3–93,2 %) waren dagegen sehr hoch. Der PPV betrug 37,5–40 %. Im Vergleich zur alleinigen Zervixlängenmessung verschlechterte sich durch die Kombination also die Sensitivität, während der NPV konstant blieb und sich die Spezifität und der PPV erhöhten. Im Vergleich zum alleinigen PartoSure™ verschlechterte sich nur die Sensitivität, während die anderen Werte relativ unverändert blieben. Mittels Kombination als Vereinigungsmenge konnten wir die Sensitivität für die Geburt innerhalb von sieben Tagen im Vergleich zur alleinigen Zervixlängenmessung von 30,8 % auf 46,2 % ($ZL \leq 15$ mm) bzw. von 61,5 % auf 69,2 % ($ZL \leq 25$ mm) steigern. Der PPV verbesserte sich von 15,4 % auf 19,4 % ($ZL \leq 15$ mm) bzw. von 11,4 % auf 29,0 % ($ZL \leq 25$ mm) im Vergleich zur alleinigen Zervixlängenmessung ebenfalls etwas. Für die Spezifität und den NPV ließen sich keine relevante Veränderung durch die Kombination gegenüber der alleinigen Zervixlängenmessung erzielen. In unserem klinischen Setting ist insbesondere interessant, ob die Zervixlängenmessung durch den zusätzlichen PartoSure™ verbessert werden könnte. Die erreichten Unterschiede für beide Kombinationsmöglichkeiten sind jedoch relativ gering und insbesondere der PPV auch nach Kombination immer noch sehr niedrig. Ein potenzieller zusätzlicher Nutzen des PartoSure™ ist daher fraglich.

5.8 Vorhersagekraft des PartoSure™ in verschiedenen Risikokollektiven

Klinisch relevant ist auch die Frage, ob die Durchführung des PartoSure™ in einem nach Risikoprofil vorselektiertem Patientenkollektiv einen diagnostischen Vorteil bringt. Dabei kann vor allem die Präselektion mittels Zervixlängenmessung im Klinikalltag zur Anwendung kommen.

Die Ergebnisse von Melchor et al. (2018) deuten darauf hin, dass die Vorhersagekraft des PartoSure™ mit zunehmendem Frühgeburtsrisiko des Kollektivs steigt. Sie beobachteten bei zunehmendem Risiko eine stark steigende Sensitivität (53 %, 77 % und 78 % für niedriges, mittleres und hohes Risiko) und einen stark steigenden PPV (34 %, 69 % und 83 % für niedriges, mittleres und hohes Risiko). Umgekehrt fielen Spezifität (98 %, 97 % und 94 % für niedriges, mittleres und hohes Risiko) und NPV (99 %, 98 % und 92 % jeweils für niedriges, mittleres und hohes Risiko) bei steigendem Risiko ab, wenn auch deutlich geringer. Die Werte beziehen sich auf eine Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen (Melchor et al. 2018).

In unserer Studie teilten wir die Probandinnen je nach Zervixlänge in drei Gruppen ein. In unserer Hochrisikogruppe ($ZL \leq 15$ mm) lag die Prävalenz einer Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen bei 15,4 %, in der intermediären Gruppe ($ZL 15\text{--}25$ mm) bei 9,1 % und in der Gruppe mit niedrigem Risiko ($ZL > 25$ mm) bei 5,9 %. Für die Sensitivität des PartoSure™ konnte im Vergleich zwischen den drei Gruppen eine ähnliche Beziehung wie in der Meta-Analyse von Melchor et al. (2018) festgestellt werden: Mit sinkender Zervixlänge und somit steigendem Risiko stieg auch die Sensitivität des PartoSure™ (von 20,0 % auf 50,0 %). Die Spezifität (98,8 %, 95,0 % und 86,4 % für $ZL > 25$, $ZL 15\text{--}25$ mm und $ZL \leq 15$ mm) und der NPV (95,2 %, 92,7 % und 90,5 % für $ZL > 25$, $ZL 15\text{--}25$ mm und $ZL \leq 15$ mm) verhielten sich ebenfalls wie in der Meta-Analyse und sanken mit abnehmender Zervixlänge bzw. steigendem Risiko. In unserer Studie sank jedoch auch der PPV mit abnehmender Zervixlänge und steigendem Risiko (50,0 %, 33,3 % und 40,0 % für $ZL > 25$ mm, $ZL 15\text{--}25$ mm und $ZL \leq 15$ mm).

Für die Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen verhielten sich alle vier Parameter analog zur Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen. Hier betrug die Frühgeburtenrate innerhalb der 14 Tage in der Niedrigrisikogruppe 8,2 %, in der mittleren Gruppe 9,1 % und in der Hochrisikogruppe 26,9 %. Auch hier kann bei zunehmendem Risiko wieder eine steigende Sensitivität bei fallender Spezifität und fallenden negativ- und positiv prädiktiven Werten beobachtet werden.

Auch Nikolova et al. (2018) untersuchten die Vorhersagekraft des PAMG-1-Nachweises für eine Frühgeburt innerhalb der kommenden sieben Tage in den verschiedenen Risikogruppen je nach Zervixlänge ≤ 15 mm, $15\text{--}30$ mm und > 30 mm. Hier fiel besonders der sehr stark steigende PPV bei sinkender Zervixlänge auf (von 33,3 % auf 75 %). Die Sensitivität erreichte bei Nikolova et al. (2018) vor allem in der Gruppe mit mittlerem Risiko einen hohen Wert von 73,7 %. Die Werte des NPV (94,7–99,3 %) und der Spezifität (94,9–98,6 %) sind gut mit den Werten unserer Studie vereinbar. Beide Werte blieben – ähnlich wie bei uns – relativ konstant in den verschiedenen Gruppen (Nikolova et al. 2018).

Durch die Vorselektion des Kollektivs mittels Zervixlängenmessung scheint also die Sensitivität (Melchor et al. 2018) sowie der PPV des PAMG-1-Nachweises bei steigendem Risiko zu steigen (Melchor et al. 2018; Nikolova et al. 2018). Dies zeigt sich auch beim Vergleich zum Gesamtkollektiv (siehe auch Abbildung 9).

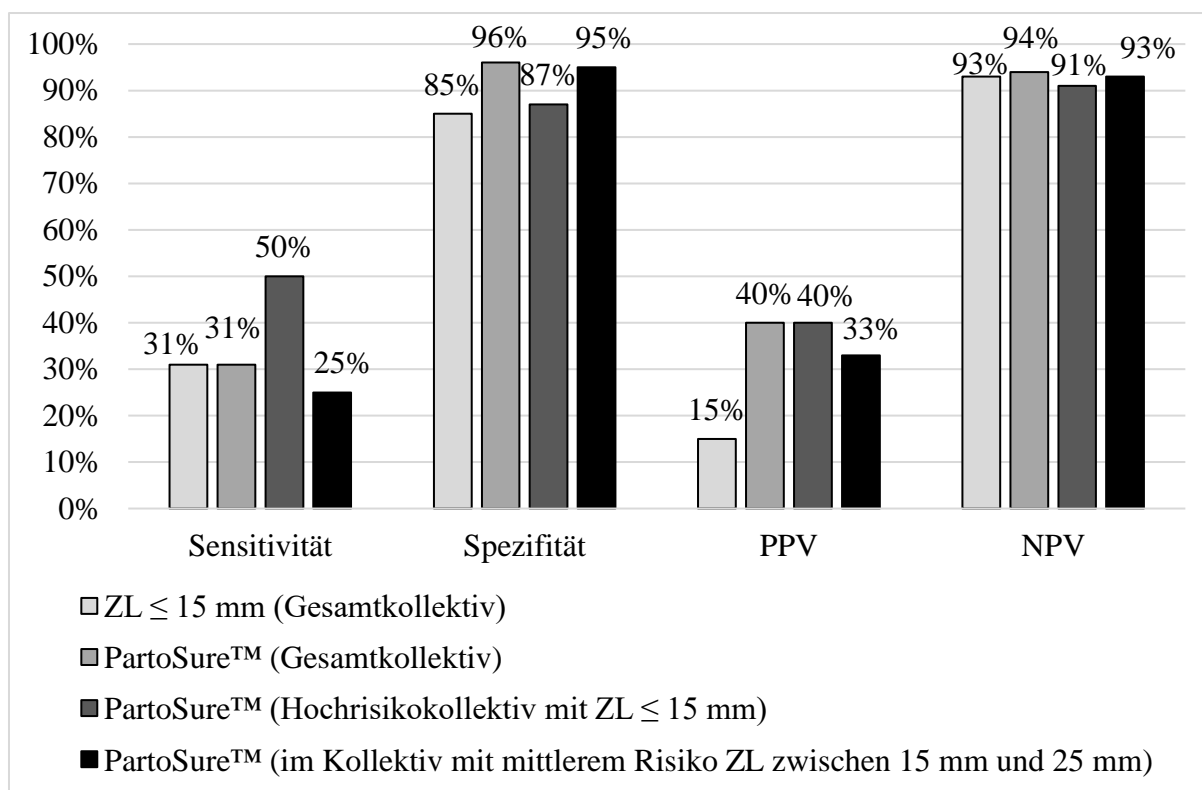


Abbildung 9: Vergleich der Testparameter des PartoSure™ und der Zervixlängenmessung mit Grenzwert ≤ 15 mm im Gesamtkollektiv mit den Testparametern des PartoSure™ im Hochrisikokollektiv ($ZL \leq 15$ mm), gerundete Angaben in Prozent

Aktuell wird eine Biomarker-Testung insbesondere als zusätzlicher Test bei symptomatischen Schwangeren mit einer Zervixlänge zwischen 15–30 mm empfohlen (DGGG et al. 2019; Nikolova et al. 2015). In diesem Kollektiv konnten wir im Vergleich zur alleinigen Zervixlängenmessung lediglich den PPV und die Spezifität etwas anheben, während der NPV annähernd gleich blieb und die Sensitivität sogar etwas abnahm (siehe Abbildung 9). Auch hier ist bei geringer Veränderung der zusätzliche Nutzen durch den PartoSure™ in Frage zu stellen.

5.9 Aktuelle Leitlinien und Empfehlungen

Die FIGO erörterte den Nutzen der PartoSure™-Testung in Abhängigkeit von der Zervixlängenmessung. Sie empfiehlt primär die Zervixlängenmessung als Screening zur Risikostratifizierung bei Frauen mit drohender Frühgeburt. Dabei soll eine Zervixlänge von > 30 mm ein Ausschlusskriterium für eine Frühgeburt sein und eine Zervixlänge von ≤ 15 mm ein hohes Risiko für eine Frühgeburt darstellen. Im Grenzbereich 15–30 mm soll der PAMG-1-Nachweis als Biomarker mit dem höchsten NPV und PPV zur Risikoeinschätzung und Therapieentscheidung helfen (FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal–Fetal Medicine 2019).

Zu ähnlichen Erkenntnissen kam auch die DGGG in ihrer neuen Leitlinie zum Thema Frühgeburt. Auch die DGGG empfiehlt bei symptomatischen Patientinnen primär eine Zervixlängenmessung und im Falle eines Ergebnisses zwischen 15 und 30 mm einen Biomarker-Test. Aufgrund der begrenzten Studienlage gibt die DGGG jedoch keine direkte Empfehlung, welcher Biomarker (fFN, phIGFBP-1 oder PAMG-1) verwendet werden sollte. Ein generelles Screening von asymptomatischen Schwangeren ohne Risikofaktoren mittels Zervixlängenmessung empfiehlt die DGGG aktuell nicht (DGGG et al. 2019).

5.10 Einschränkungen

5.10.1 Geringe Studiengröße

In unsere Studie wurden 155 Frauen eingeschlossen. Lediglich zehn Frauen erhielten ein positives PartoSure™-Ergebnis und bei nur 26 Frauen wurde eine Zervixlänge von ≤ 15 mm gemessen. Nur 13 Frauen gebären innerhalb von sieben Tagen und 18 innerhalb von 14 Tagen. Bei nur vier Frauen war der PartoSure™ im Bezug auf die drohende Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen richtig-positiv, ebenso war die Zervixlängenmessung ≤ 15 mm nur bei vier Frauen richtig-positiv. Vor allem bei der Aufteilung des Kollektivs in die drei verschiedenen Risiko-Gruppen je nach Zervixlänge (ZL ≤ 15 mm, ZL 15–25 mm und ZL > 25 mm) ergaben sich sehr niedrige Fallzahlen. Dies könnte die Aussagekraft unserer Studie beeinträchtigen. Bei ähnlichen Studien zum Thema Prädiktion einer Frühgeburt mittels PAMG-1 Nachweis fällt jedoch auf, dass zum Teil noch kleinere (Radan et al. 2019; Bolotskikh and Borisova 2017) oder vergleichbar große Kollektive (Nikolova et al. 2015) ausgewertet wurden.

5.10.2 Mögliche Verzerrungen

Eine Verzerrung unserer Studie durch verschiedene Bias ist möglich.

Durch die fehlende doppelte Verblindung der Ärzte und der Patientinnen gegenüber der Zervixlängen- und PartoSure™-Ergebnisse kann ein Performance-Bias nicht ausgeschlossen werden. Auch ein Selektions- sowie ein Attritions-Bias können die Ergebnisse beeinflusst haben. Dadurch, dass es sich bei der Barmherzige Brüder Klinik St. Hedwig um ein Perinatalzentrum des Levels I handelt, könnte der Anteil der Frauen mit unproblematischen Geburten unterrepräsentiert sein. Melchor et al. (2018) beschrieben in ihrer Meta-Analyse vor allem die Studien als anfällig bezüglich eines Bias, bei denen indizierte Frühgeburten nicht aus der Auswertung ausgeschlossen wurden (Melchor et al. 2018). Auch in unserer Studie kam es zu zwei indizierten Frühgeburten, welche wir mit in die Datenauswertung einschlossen.

5.11 Finanzierung und Interessenskonflikte

Im Rahmen der Studie wurden keine externen Gelder angenommen. Die Kosten für die Parto-Sure™-Testsets wurden von der Klinik getragen. Es bestehen daher keine Interessenskonflikte.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die Vorhersagekraft des 2015 neu entwickelten PartoSure™-Test, welcher mittels PAMG-1-Nachweis aus dem Zervikovaginalsekret eine Frühgeburt innerhalb von sieben bzw. 14 Tagen vorhersagen soll, mit der Vorhersagekraft der transvaginalen, sonographischen Zervixlängenmessung zu vergleichen. Dabei wurden 155 schwangere Frauen eingeschlossen, die sich zwischen der 24. und 34. SSW aufgrund einer drohenden Frühgeburt vorstellten. Mit einer Frühgeburtenrate von 8,4 % innerhalb von sieben Tagen kann das Kollektiv in die Gruppe mit mittlerem Frühgeburtsrisiko eingeordnet werden.

Die Sensitivität für eine Geburt innerhalb von sieben Tagen betrug hierbei für die Zervixlängenmessung mit den Grenzwerten ≤ 15 mm und ≤ 25 mm und für den PartoSure™ jeweils 30,8 %, 61,5 % und 30,8 %, die Spezifität 84,5 %, 56,3 % und 95,8 %, der PPV 15,4 %, 11,4 % und 40,0 % und der NPV 93,0 %, 94,1 % und 93,8 %. Für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen ergab sich für die Zervixlängenmessung mit den Grenzwerten ≤ 15 mm und ≤ 25 mm und für den PartoSure™ jeweils eine Sensitivität von 38,9 %, 61,1 % und 22,2 %, eine Spezifität von 86,1 %, 56,9 % und 95,6 %, ein PPV von 26,9 %, 15,7 % und 40,0 % und ein NPV von 91,5 %, 91,8 % und 90,3 %. Die Spezifität des PartoSure™-Tests war dabei für eine Frühgeburt innerhalb von sieben und 14 Tagen signifikant höher als die Spezifität der Zervixlängenmessung. Der PPV des PartoSure™ für die Entbindung innerhalb von sieben Tagen war signifikant höher als der PPV der Zervixlängenmessung, bei der Entbindung innerhalb von 14 Tagen jedoch nur für den Cut-off von ≤ 25 mm. Bei der Sensitivität war die Zervixlängenmessung mit dem Cut-off von ≤ 25 mm dem PartoSure™ für die Vorhersage einer Geburt innerhalb von 14 Tagen signifikant überlegen. Der NPV unterschied sich nicht signifikant zwischen den verschiedenen Testverfahren und Grenzwerten.

Im unselektierten Kollektiv konnten die Spezifität und der PPV durch den PartoSure™ im Vergleich zur Zervixlängenmessung zwar etwas verbessert werden, die Sensitivität und der PPV waren jedoch weiterhin sehr niedrig. 69,2 % der Frauen, welche innerhalb von sieben Tagen gebären, wurden durch den PartoSure™ falsch-negativ getestet. Auch durch die Kombination aus PartoSure™ und Zervixlängenmessung oder durch die PartoSure™-Testung in präselektierten Risikokollektiven konnte die Prädiktion der drohenden Frühgeburt nicht wesentlich verbessert werden. Mit Einführung des PartoSure™ würden zusätzlichen Kosten und ein zusätzlicher zeitlicher Aufwand entstehen. Bei nur geringer Verbesserung der Vorhersagekraft durch den PartoSure™ im Vergleich zur Zervixlängenmessung ist der zusätzliche Nutzen fraglich. In unserem klinischen Setting konnte der PartoSure™ demnach nicht überzeugen.

7 Literaturverzeichnis

- Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD008991. doi:10.1002/14651858.CD008991.pub3.
- Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):1084–91. doi:10.1097/01.AOG.0000158124.96300.c7.
- Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, Chabanier P, Joly-Pederspan L, Lecomte B, Vendittelli F, Dreyfus M, Guillois B, Burguet A, Sagot P, Sizun J, Beuchée A, Rouget F, Favreau A, Saliba E, Bednarek N, Morville P, Thiriez G, Marpeau L, Marret S, Kayem G, Durmeyer X, Granier M, Baud O, Jarreau P-H, Mitanchez D, Boileau P, Boulot P, Cambonie G, Daudé H, Bédu A, Mons F, Fresson J, Vieux R, Alberge C, Alberge C, Arnaud C, Vayssière C, Truffert P, Pierrat V, Subtil D, D'Ercole C, Gire C, Simeoni U, Bongain A, Sentilhes L, Rozé J-C, Gondry J, Leke A, Deiber M, Claris O, Picaud J-C, Ego A, Debillon T, Poulichet A, Coliné E, Favre A, Fléchelles O, Samperiz S, Ramful D, Branger B, Benhammou V, Foix-L'Hélias L, Marchand-Martin L, Kaminski M. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):230–8. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3351.
- AQUA-Institut. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014: 16/1 Geburtshilfe. 2015. Göttingen.
- Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):254–62.
- Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, van Look PFA. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):31–8. doi:10.2471/BLT.08.062554.
- Behrman RE, Butler AS. *Preterm birth: Causes, consequences, and prevention.* Washington, D.C.: National Academies Press; 2007. 9780309101592.
- Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(4):723–30.

- Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9:CD007235. doi:10.1002/14651858.CD007235.pub4.
- Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1311–7. doi:10.1016/j.ajog.2004.06.054.
- Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: Meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):181–9. doi:10.1097/01.AOG.0000168435.17200.53.
- Berkowitz GS, Holford TR, Berkowitz RL. Effects of cigarette smoking, alcohol, coffee and tea consumption on preterm delivery. *Early Hum Dev.* 1982;7(3):239–50.
- Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA. Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiology.* 1998;9(3):279–85.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. 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.* 2012;379(9832):2162–72. doi:10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
- Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG.* 2006;113:528–35. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00923.x.
- Blumenauer V, Czeromin U, Fehr D, Fiedler K, Gnoth C, Krüssel JS, Kupka MS, Ott A, Tandler-Schneider A. *Jahrbuch 2016: D.I.R. Annual 2016 - The German IVF-Registry.* *J. Reproduktionsmed. Endokrinol.* 2017;14(6):272–305.
- Bolotskikh V, Borisova V. Combined value of placental alpha microglobulin-1 detection and cervical length via transvaginal ultrasound in the diagnosis of preterm labor in symptomatic patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(8):1263–9. doi:10.1111/jog.13366.
- Boots AB, Sanchez-Ramos L, Bowers DM, Kaunitz AM, Zamora J, Schlattmann P. The short-term prediction of preterm birth: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210:54.e1–10. doi:10.1016/j.ajog.2013.09.004.

- BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH. BQS-Bundesauswertung 2008 Geburtshilfe. 2009. Düsseldorf. https://www.sqg.de/sqg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2008/BQS-Qualitaetsberichte-2008_Verfahren/bu_Gesamt_16n1-GEBH_2008.pdf.
- Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):CD000262. doi:10.1002/14651858.CD000262.pub4.
- Bruijn M, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, Oei G, Scheepers H, Spaanderman M, Bloemenkamp K, Haak MC, Bolte AC, Vandenbussche F, Woiski MD, Bax CJ, Cornette J, Duvekot JJ, Nij Bijvanck B, van Eyck J, Franssen M, Sollie KM, van der Post J, Bossuyt P, Opmeer BC, Kok M, Mol B, van Baaren G-J. Quantitative fetal fibronectin testing in combination with cervical length measurement in the prediction of spontaneous preterm delivery in symptomatic women. *BJOG*. 2016;123(12):1965–71. doi:10.1111/1471-0528.13752.
- Bulut C, Gürsoy T, Ovalı F. Short-Term Outcomes and Mortality of Late Preterm Infants. *Balkan Med J*. 2016;33(2):198–203. doi:10.5152/balkanmedj.2016.16721.
- Burger M, Weber-Rössler T, Willmann M. Measurement of the pregnant cervix by transvaginal sonography: an interobserver study and new standards to improve the interobserver variability. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997;9(3):188–93. doi:10.1046/j.1469-0705.1997.09030188.x.
- Çekmez Y, Kiran G, Haberal ET, Dizdar M. Use of cervicovaginal PAMG-1 protein as a predictor of delivery within seven days in pregnancies at risk of premature birth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):246. doi:10.1186/s12884-017-1427-0.
- Cho SH, Park KH, Jung EY, Joo JK, Jang JA, Yoo HN. Maternal Characteristics, Short Mid-Trimester Cervical Length, and Preterm Delivery. *J Korean Med Sci*. 2017;32(3):488–94. doi:10.3346/jkms.2017.32.3.488.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Erez O, Pacora P, Nicolaidis KH. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(1):10–25. doi:10.1016/j.ajog.2018.03.028.

- Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 2012;345:e7976.
- Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol*. 2005;22(6):317–20. doi:10.1055/s-2005-870896.
- Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 1980;55(6):692–5.
- Dawes LK, Prentice LR, Huang Y, Groom KM. The Biomarkers for Preterm Birth Study-A prospective observational study comparing the impact of vaginal biomarkers on clinical practice when used in women with symptoms of preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;00:1–10. doi:10.1111/aogs.13729.
- DGGG, OEGGG, SGGG. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level), AWMF Registry No. 015/025, 2019. doi:10.1055/a-0903-2671.
- Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, Jørgensen JS, Lamont RF, Mikhailov A, Papantoniou N, Radzinsky V, Shennan A, Ville Y, Wielgos M, Visser GHA. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(17):2011–30. doi:10.1080/14767058.2017.1323860.
- Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(7):CD004947. doi:10.1002/14651858.CD004947.pub3.
- Dudenhausen JW, Pschyrembel W, Obladen M, Grab D. *Praktische Geburtshilfe: Mit geburts-hilflichen Operationen*. 21st ed. Berlin: De Gruyter; 2011. 3110228688.
- Ehsanipoor RM, Swank ML, Jwa SC, Wing DA, Tarabulsi G, Blakemore KJ. Placental α -Microglobulin-1 in Vaginal Secretions of Women with Evidence of Preterm Labor. *Am J Perinatol*. 2016;33(2):208–13. doi:10.1055/s-0035-1563710.
- Emsley HC, Wardle SP, Sims DG, Chiswick ML, D'Souza SW. Increased survival and deteriorating developmental outcome in 23 to 25 week old gestation infants, 1990-4 compared with 1984-9. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78(2):F99-104.

- Erasmus I, Nicolaou E, van Gelderen CJ, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks' gestation--relation to demographic characteristics and previous obstetric history in South African women. *SAMJ*. 2005;95(9):691–5.
- Faron G, Boulvain M, Lescrainier JP, Vokaer A. A single cervical fetal fibronectin screening test in a population at low risk for preterm delivery: an improvement on clinical indicators? *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(6):697–701.
- Fatkullin I, Akhmetgaliev A, Matveeva E, Seeger S. Utilization of a novel biomarker test (PartoSure PAMG-1) to reduce the length of stay in patients with threatened preterm labor and a short cervix. *J Matern Fetal Med*. 2016;29(1):283.
- FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal–Fetal Medicine. Good clinical practice advice: Prediction of preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;144(3):340–6. doi:10.1002/ijgo.12744.
- Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):CD000246. doi:10.1002/14651858.CD000246.pub2.
- Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0191002. doi:10.1371/journal.pone.0191002.
- Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen JW. Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(5):554–7. doi:10.1002/uog.1714.
- Gates M, Pillay J, Featherstone R, Hartling L, Wilson RD. Effectiveness and Accuracy of Tests for Preterm Delivery in Symptomatic Women: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(3):348–62. doi:10.1016/j.jogc.2018.06.019.
- Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: A systematic review. *Obstet Gynecol*. 1999;94(5 Pt 2):869–77.
- Haas I de, Harlow BL, Cramer DW, Frigoletto FD. Spontaneous preterm birth: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(5 Pt 1):1290–6.
- Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: A meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol*. 2009;113(3):585–94. doi:10.1097/AOG.0b013e318199924a.

- Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin neonatol.* 2000;5(2):89–106. doi:10.1053/siny.1999.0001.
- Halimi asl Aa, Safari S, Parvareshi Hamrah M. Epidemiology and Related Risk Factors of Preterm Labor as an obstetrics emergency. *Emerg (Tehran).* 2017;5(1):e3.
- Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length ≤ 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology [Internet].* 2000;182(6):1458–67. doi:10.1067/mob.2000.106851.
- Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ.* 1994;308:295–8.
- Heath VC, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: Relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:304–11. doi:10.1046/j.1469-0705.1998.12050304.x.
- Heverhagen A. Placental alpha microglobulin-1 in combination with transvaginal ultrasound for prediction of preterm birth. *J Perinat Med.* 2015;43:P-0240.
- Hoesli I, Tercanli S, Holzgreve W. Cervical length assessment by ultrasound as a predictor of preterm labour--is there a role for routine screening? *BJOG.* 2003;110(20):61–5.
- Honest H, Bachmann L, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: Systematic review. *BMJ.* 2002;325:301. doi:10.1136/bmj.325.7359.301.
- Honest H, Bachmann LM, Sundaram R, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. The accuracy of risk scores in predicting preterm birth--a systematic review. *J Obstet Gynaecol.* 2004;24(4):343–59. doi:10.1080/01443610410001685439.
- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM, National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med.* 1996;334(9):567–72. doi:10.1056/NEJM199602293340904.
- Ion R, Bernal AL. Smoking and Preterm Birth. *Reproductive sciences.* 2015;22(8):918–26. doi:10.1177/1933719114556486.

- Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):CD001058. doi:10.1002/14651858.CD001058.pub3.
- 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. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: A birth cohort study. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(1):20–7. doi:10.1016/j.pedneo.2013.05.005.
- Kuon R-J, Abele H, Berger R, Garnier Y, Maul H, Schleußner E, Rath W. Progesteron zur Prävention der Frühgeburt--Evidenz-basierte Indikationen. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2015;219(3):125–35. doi:10.1055/s-0035-1545288.
- Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, Savia E, Ylikorkala O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 1992;80(2):173–7.
- Lawlor DA, Mortensen L, Andersen A-MN. Mechanisms underlying the associations of maternal age with adverse perinatal outcomes: A sibling study of 264 695 Danish women and their firstborn offspring. *Int J Epidemiol*. 2011;40(5):1205–14. doi:10.1093/ije/dyr084.
- Lee SM, Lee J, Seong HS, Lee SE, Park JS, Romero R, Yoon BH. The clinical significance of a positive Amnisure test in women with term labor with intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(4):305–10. doi:10.1080/14767050902801694.
- Lee SM, Romero R, Park JW, Kim SM, Park C-W, Korzeniewski SJ, Chaiworapongsa T, Yoon BH. The clinical significance of a positive Amnisure test in women with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(9):1690–8. doi:10.3109/14767058.2012.657279.
- Liu L, Johnson LH, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet*. 2012;379:2151–61. doi:10.1016/S0140-6736(12)60560-1.
- Liu X, Zhang W. Effect of maternal age on pregnancy: A retrospective cohort study. *Chin Med J*. 2014;127(12):2241–6.
- Lou YY, Ajay B. Is PartoSure effective in assessing preterm birth? *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2016;123(2):89.

- Lynch AM, Hart JE, Agwu OC, Fisher BM, West NA, Gibbs RS. Association of extremes of prepregnancy BMI with the clinical presentations of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210:428.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2013.12.011.
- Marie E, Ducarme G, Boivin M, Badon V, Pelerin H, Le Thuaut A, Lamoureux Z, Riche V-P, Winer N, Thubert T, Dochez V. The value of a vaginal sample for detecting PAMG-1 (Partosure®) in women with a threatened preterm delivery (the MAPOSURE Study): protocol for a multicenter prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20:442. doi:10.1186/s12884-020-03129-x.
- McGregor JA, French JI, Parker R, Draper D, Patterson E, Jones W, Thorsgard K, McFee J. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: Results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(1):157–67.
- Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells H, Sands R, Coles EC, Johns KA. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales: I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(2):590–6. doi:10.1016/0002-9378(95)90287-2.
- Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using placental alpha-microglobulin-1, fetal fibronectin and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 tests: systematic review and meta-analysis stratified by risk. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52:442–51. doi:10.1002/uog.19119.
- Murphy DJ. Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(5):773–89. doi:10.1016/j.bpobgyn.2007.03.001.
- NICE. Preterm labour and birth: NICE guideline; 2015. 978-1-4731-1529-3.
- Nicholson W, Frick K, Powe NR. Economic burden of hospitalizations for preterm labor in the United States. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;96(1):95–101. doi:10.1016/S0029-7844(00)00863-2.
- NIH Consensus Conference. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA*. 1995;273(5):413–8.
- Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the

prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med*. 2015;43(4):395–402. doi:10.1515/jpm-2014-0300.

Nikolova T, Uotila J, Nikolova N, Bolotskikh VM, Borisova VY, Di Renzo GC. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: A comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219:610.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2018.09.016.

Norberg H, Kowalski J, Maršál K, Norman M. Timing of antenatal corticosteroid administration and survival in extremely preterm infants: a national population-based cohort study. *BJOG*. 2017;124:1567–74. doi:10.1111/1471-0528.14545.

Nuutila M, Hiilesmaa V, Kärkkäinen T, Ylikorkala O, Rutanen EM. Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;94:243–9. doi:10.1016/S0029-7844(99)00321-X.

Owen J. Mid-Trimester Endovaginal Sonography in Women at High Risk for Spontaneous Preterm Birth. *JAMA*. 2001;286(11):1340–8. doi:10.1001/jama.286.11.1340.

Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, Egerman RS, Wing DA, Tomlinson M, Silver R, Ramin SM, Guzman ER, Gordon M, How HY, Knudtson EJ, Szychowski JM, Cliver S, Hauth JC. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(4):375.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2009.08.015.

Palma-Dias RS, Fonseca MM, Stein NR, Schmidt AP, Magalhães JA. Relation of cervical length at 22-24 weeks of gestation to demographic characteristics and obstetric history. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37:737–44. doi:10.1590/s0100-879x2004000500016.

Parsagen Diagnostics Inc. PartoSure™ Assess the Risk of Preterm Birth: Instructions for use. 2015. Boston, MA 02134, USA.

Pearce D, Cantisani G, Laihonen A. Changes in fertility and family sizes in Europe. *Popul Trends*. 1999(95):33–40.

Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, Nygren KG, Hazekamp J, Bergh C. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(2):87–104. doi:10.1093/humupd/dms044.

- Pirjani R, Moini A, Almasi-Hashiani A, Farid Mojtahedi M, Vesali S, Hosseini L, Sepidar-kish M. Placental alpha microglobulin-1 (PartoSure) test for the prediction of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;1–13. doi:10.1080/14767058.2019.1685962.
- Radan A-P, Aleksandra Polowy J, Heverhagen A, Simillion C, Baumann M, Raio L, Schleussner E, Mueller M, Surbek D. Cervico-vaginal placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) combined with cervical length for the prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019. doi:10.1111/aogs.13744.
- Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(9):CD009166. doi:10.1002/14651858.CD009166.pub2.
- Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004454. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub3.
- Roman A, Suhag A, Berghella V. Overview of Cervical Insufficiency: Diagnosis, Etiologies, and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(2):237–40. doi:10.1097/GRF.0000000000000184.
- Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, Serra V, Da Fonseca E, Abdelhafez MS, Tabor A, Perales A, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: An updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:303–14. doi:10.1002/uog.17397.
- Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: A meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):161–80. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.576.
- Rutanen EM. Insulin-like growth factors in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2000;12(3):163–8.
- Salihu HM, Lynch O, Alio AP, Mbah AK, Kornosky JL, Marty PJ. Extreme maternal underweight and feto-infant morbidity outcomes: A population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(5):428–34. doi:10.1080/14767050802385764.

- Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP, Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy: Non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(4):459–64. doi:10.1002/uog.6332.
- Schneider H, Naiem A, Malek A, Hänggi W. Ätiologische Klassifikation der Frühgeburt und ihre Bedeutung für die Prävention. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1994;54(1):12–9. doi:10.1055/s-2007-1023544.
- Schneider H, Husslein P, Schneider K-TM. *Die Geburtshilfe.* 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. 3642129730.
- Sharifzadeh F, Kashanian M, Jouhari S, Sheikhansari N. Relationship between pre-pregnancy maternal BMI with spontaneous preterm delivery and birth weight. *J Obstet Gynaecol.* 2015;35(4):354–7. doi:10.3109/01443615.2014.968101.
- Sim WH, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Sheehan PM. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabour rupture of membranes before viability. *J Perinat Med.* 2017;45(1):29–44. doi:10.1515/jpm-2016-0183.
- Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(8):CD000490. doi:10.1002/14651858.CD000490.pub3.
- Statistisches Bundesamt. *Geburtenentwicklung und Familiensituation in Deutschland 2012.* 2013. Wiesbaden.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, Laptook AR, Sánchez PJ, van Meurs KP, Wyckoff M, Das A, Hale EC, Ball MB, Newman NS, Schibler K, Poin-dexter BB, Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL, D'Angio CT, DeMauro SB, Truog WE, Devaskar U, Higgins RD. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2015;314(10):1039–51. doi:10.1001/jama.2015.10244.
- Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(6):CD002250. doi:10.1002/14651858.CD002250.pub3.
- Torloni MR, Betrán AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R, Bergel E, Allen T, Mer-rialdi M. Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-

analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(11):957–70.

doi:10.3109/14767050903042561.

Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides KH. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(6):552–5.

doi:10.1002/uog.131.

van der Ven AJ, van Os MA, Kleinrouweler CE, Groot CJM de, Haak MC, Mol BWJ, Pajkrt E, Kazemier BM. Is cervical length associated with maternal characteristics? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;188:12–6. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.02.032.

van Eerden L, Zeeman GG, Page-Christiaens GCM, Vandenbussche F, Oei SG, Scheepers HCJ, van Eyck J, Middeldorp JM, Pajkrt E, Duvekot JJ, Groot CJM de, Bolte AC. Termination of pregnancy for maternal indications at the limits of fetal viability: A retrospective cohort study in the Dutch tertiary care centres. *BMJ Open.* 2014;4(6):e005145.

doi:10.1136/bmjopen-2014-005145.

Varley-Campbell J, Mujica-Mota R, Coelho H, Ocean N, Barnish M, Packman D, Dodman S, Cooper C, Snowsill T, Kay T, Liversedge N, Parr M, Knight L, Hyde C, Shennan A, Hoyle M. Three biomarker tests to help diagnose preterm labour: A systematic review and economic evaluation. 2019;23(13):1–226. doi:10.3310/hta23130.

World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. - 10th revision, edition 2010. 10th ed. Geneva: World Health Organization; 2011. 978 92 4 154834 2.

PartoSure™ Schnelltest
ANLEITUNG ZUR VERWENDUNG FÜR DIE IN-VITRO-DIAGNOSTIK

BESTIMMUNGSGEMÄSSE VERWENDUNG

Der PartoSure Test ist ein qualitativer immunchromatographischer Schnelltest für den *in-vitro* Nachweis des plazentalen alpha-Mikroglobulin-1 (PAMG-1) in vaginalen Sekreten schwangerer Frauen. Das Medizinprodukt wurde entwickelt als Hilfe zur Bestimmung des Risikos einer Frühgeburt innerhalb ≤ 7 oder ≤ 14 Tagen ab der zerviko-vaginalen Probenentnahme bei Frauen zwischen der 20.-Schwangerschaftswoche, 0 Tage und der 36. Woche, 6 Tage mit Anzeichen und Symptomen vorzeitiger Wehentätigkeit, intakten Amnionmembranen und minimaler zervikaler Weitung (≤ 3 cm).

ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG DES TESTS

Eine genaue Risikoeinschätzung einer Frühgeburt ist klinisch relevant bei Schwangerschaften mit drohender, vorzeitiger Wehentätigkeit. Dies gilt insbesondere in Hinblick auf eine Verabreichung von Kortikosteroiden, die ihre optimale Wirkung innerhalb von 7 Tagen nach Verabreichung erzielen, sowie der Verlegung von Patientinnen in ein Perinatalzentrum. Eine klinische Bewertung alleine (einschließlich der Messung von Zerviklänge und -weite) ist für eine bevorstehende Geburt nicht genügend aussagekräftig. Ähnlich unzureichende prädiktive Werte in Bezug auf eine bevorstehende Geburt haben auch die verfügbaren Biomarker-Tests, wie zum Beispiel der zum Nachweis des fetalen Fibronektins. Eine genaue Vorhersage der Zeit bis zur Geburt ist demnach für Patientinnen mit einem Risiko für vorzeitige Wehen klinisch weiterhin von Belang. Der PartoSure Test ist ein schneller, nicht-invasiver Streifen-Test. Er zeichnet sich durch einen bislang nicht erreichten prädiktiven Wert für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen bei Patientinnen mit Anzeichen und Symptomen von vorzeitigen Wehen aus. Der hohe negative und positive prädiktive Wert für den PartoSure Test kann die rechtzeitige Identifizierung solcher Patientinnen ermöglichen, die von verfügbaren Interventionen, wie antenatalen Kortikosteroiden. Darüber hinaus führt dieser Test aller Wahrscheinlichkeit nach zur Einsparung von Kosten, die mit unnötigen Krankenhausaufenthalten, verursacht durch die schlechten positiven prädiktiven Werte vorhandener Methoden, verbunden sind. Das Test-Set beinhaltet alle Komponenten, um schnell qualitative Ergebnisse liefern zu können. Zusätzliche Instrumente oder eine invasive Spekulum Untersuchung sind nicht erforderlich.

TESTPRINZIP

PartoSure ist ein immunchromatographischer Test (lateral flow Assay) zum Nachweis des humanen plazentalen alpha-Mikroglobulin-1 (PAMG-1), das bei bevorstehender Geburt in zervikovaginalen Absonderungen nachweisbar wird. Die für den Test verwendeten monoklonalen Antikörper sind ausreichend empfindlich, um 1 ng/ml PAMG-1. Wenn die Wehen und Geburt bevorstehen, kann das während der gesamten Schwangerschaft von den Zellen der Dezidua gebildete und freigesetzte Protein PAMG-1 zervikovaginalen Ausfluss nachgewiesen werden. Dies beruht wahrscheinlich auf der Transsudation des Proteins durch die vorhandenen Poren, der chorioamniotischen Membranen während der Kontraktionen des Uterus und möglicherweise auf dem Abbau der extrazellulären Matrix der fetalen Membranen aufgrund eines entzündlichen Prozesses durch die Wehen oder aufgrund einer Infektion. Ein Nachweis von PAMG-1 im zervikovaginalen Sekret zeigt an, dass es wahrscheinlich innerhalb von 7 Tagen zur Geburt kommen wird und dass möglicherweise mit einem signifikant erhöhten Risiko einer intraamniotischen Infektion und/oder einer Entzündung zu rechnen ist.

TESTVERFAHREN

1. Fassen Sie das Fläschchen mit dem Lösungsmittel an seinem Deckel an und stellen Sie sicher, dass sich die gesamte Flüssigkeit am Boden des Fläschchens gesammelt hat. Öffnen Sie das Fläschchen und stellen Sie es aufrecht hin.
2. Nehmen Sie nun unter Verwendung des im PartoSure Test-Set enthaltenen sterilen, befeuchteten Tupfers eine Probe aus der Vagina. Entnehmen Sie hierfür den Tupfer aus seiner Verpackung und folgen Sie den Anweisungen auf der Verpackung. Die Spitze des Tupfers darf vor dem Einführen in die Vagina nichts berühren. Bitten Sie die Patientin, sich flach auf den Rücken zu legen. Halten Sie den Tupfer in der Mitte seines Schafts fest und führen Sie ihn vorsichtig nur soweit in die Vagina ein, bis die Finger die Haut berühren (nicht tiefer als 5-7 cm). Warten sie **30 Sekunden** und ziehen Sie anschließend den Tupfer aus der Vagina heraus.
3. Überführen Sie den Tupfer nach dem Herausziehen aus der Vagina umgehend in das Fläschchen mit Lösungsmittel und eluieren Sie die Probe, indem Sie den Tupfer durch Drehen in der Flüssigkeit **für 30 Sekunden spülen**.
4. Entnehmen Sie anschließend den Tupfer aus dem Fläschchen und entsorgen Sie ihn.
5. Reißen Sie den Folienbeutel entlang der Perforation auf und entnehmen Sie den PartoSure Test.
6. Bringen Sie das weiß markierte Ende des Teststreifens (markiert mit nach unten weisenden Pfeilen) in das Fläschchen mit dem Lösungsmittel ein.
7. **Entnehmen Sie den Teststreifen aus dem Fläschchen, wenn zwei Bändern deutlich sichtbar werden oder nach exakt 5 Minuten.** Legen Sie den Teststreifen auf eine saubere, trockene und gerade Oberfläche und lesen Sie das Testergebnis ab: Erscheinen in der Testregion zwei Bänder; dann ist der Test positiv. Erscheint in der Testregion eine Bande, dann ist der Test negativ. Bewerten oder interpretieren Sie die Ergebnisse nicht nach Ablauf von 10 Minuten nach dem Einbringen des Teststreifens in das Fläschchen.

Zwei Bänder: POSITIV	Eine Bande: NEGATIV	Keine Linien: UNGÜLTIG
 Kontrollbande ↓ Testbande	 Kontrollbande ↓	
Positiv: Zwei rote Bänder Eine bevorstehende Geburt innerhalb von 7 Tagen ist sehr wahrscheinlich	Negativ: Eine rote Kontrollbande Eine bevorstehende Geburt innerhalb von 7-14 Tagen ist sehr unwahrscheinlich	Keine Bande: Keine rote Bande Ergebnisse ungültig; Erneut testen

Die Intensität der Bänder kann variieren. Das Testergebnis ist auch dann gültig, wenn die Bänder schwach oder uneinheitlich sind. Interpretieren Sie die Testergebnisse nicht auf Basis der Intensität der Bänder. Bewerten oder interpretieren Sie die Ergebnisse nicht nach Ablauf von 10 Minuten nach dem Einbringen des Teststreifens in das Fläschchen.

Abbildung 10: Mitgelieferte Anleitung des PartoSure™, Teil 1 (Parsagen Diagnostics Inc. 2015)

Die Abwesenheit dieses Proteins zeigt an, dass die Geburt wahrscheinlich nicht innerhalb der nächsten 7 bis 14 Tage erfolgen wird. Für die Analyse wird eine durch vaginalen Abstrich genommene Probe des zervikovaginalen Ausflusses in ein Lösungsmittel extrahiert. Anschließend wird die Anwesenheit des PAMG-1 Antigens durch das Einbringen des Teststreifens in das Fläschchen mit dem Lösungsmittel nachgewiesen. Die Probe fließt von einem Saugvlies hin zu einer Nitrozellulose-Membran und durchläuft dabei einen reaktiven Bereich mit monoklonalen, gold-konjugierten Anti-PAMG-1 Antikörpern. Der Komplex aus Antigen-Antikörper wandert weiter zur Testregion und wird dort mittels eines zweiten Anti-PAMG-1 Antikörpers immobilisiert. Dadurch kommt es zur Ausbildung der Testbande. Ungebundene Antigen-Antikörperkomplexe fließen weiter entlang des Teststreifens und werden anschließend mittels eines zweiten Antikörpers immobilisiert. Dies führt zur Ausbildung einer internen Kontrollbande.

REAGENZIEN UND KOMPONENTEN

Das PartoSure Test-Set besteht aus den folgenden Komponenten: dem PartoSure Test Teststreifen in einem Folienbeutel mit einem Trockenmittel, einem sterilen, befüllten vaginalen Tupfer sowie einem Plastikfläschchen mit Lösungsmittel (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₅, 0,01 % Triton X100).

VORSICHTSMASSNAHMEN UND WARNHINWEISE

PartoSure ist ausschließlich für den Gebrauch in der *in vitro* Diagnostik bestimmt. Testkomponenten dürfen nicht verschluckt werden. • Befolgen Sie exakt die Gebrauchsanweisungen. Eine Nichtbeachtung der Anweisungen kann zu ungenauen Testergebnissen führen. • Bei der Entnahme so wie Handhabung und Entsorgung von Probenmaterial sollten Sicherheitsmaßnahmen beachtet werden. • Die Verwendung eines anderen als den im Test-Set mitgelieferten sterilen, befüllten Tupfers ändert die Leistungsfähigkeit des Tests und ist strikt untersagt. • Verwenden Sie keine Testkomponenten, wenn diese beschädigt sind. • Gebrauchte Test-Sets stellen eine Biogefährdung dar. Entsorgen Sie alle Komponenten unter Beachtung notwendiger Vorsichtsmaßnahmen. • Verwenden Sie den Test nicht nach Ablauf des auf der Verpackung aufgedruckten Verfalldatums. • Die Komponenten des Test-Sets sind für den Einmalgebrauch bestimmt. • Biegen oder falten Sie weder den Teststreifen noch den Folienbeutel mit dem darin enthaltenen Teststreifen, da dieser beschädigt werden und ungenaue Ergebnisse liefern könnte.

QUALITÄTSKONTROLLE

Der PartoSure Test Teststreifen enthält eine interne Kontrolle, um die analytische Funktionalität des Tests sicherzustellen. Das Erscheinen einer oder zweier Banden in der Testregion des Teststreifens bestätigt, dass das Testverfahren funktioniert und die Testkomponenten in Ordnung sind.

AUFBEWAHRUNG UND STABILITÄT

Bewahren Sie das PartoSure Test-Set an einem trockenen Ort bei 4-25°C (40-77°F) auf. Der Test darf nicht eingefroren werden. Bei Aufbewahrung im Folienbeutel bei der empfohlenen Temperatur ist der Test bis zu dem auf dem Folienbeutel aufgedruckten Verfalldatum stabil. Der PartoSure Teststreifen sollte innerhalb von vier (4) Stunden nach seiner Entnahme aus dem Folienbeutel verwendet werden.

EINSCHRÄNKUNGEN DES TESTS

PartoSure Test Testergebnisse sind qualitativ und nicht quantitativer Natur. Von der Stärke der Test- oder Kontrollbanden sollten keine quantitativen Rückschlüsse gezogen werden. Geringe Blutmengen auf dem Tupfer haben keinen Einfluss auf die Funktionalität des Tests. Bei größeren Mengen von Blut auf dem Tupfer kann es sein, dass der Test nicht ordnungsgemäß funktioniert. Unter diesen Umständen wird von der Verwendung des Tests abgeraten. PartoSure Test sollte frühestens 6 Stunden nach der Entfernung von Desinfektionslösungen oder Medikamenten aus der Vagina angewendet werden. Die Ergebnisse des Tests sollten stets in Verbindung mit anderen klinischen Daten verwendet werden. Die Aussagekraft des Tests bei Patientinnen ohne Wehen ist nicht bekannt. Placenta praevia und eine Durchführung digitaler Untersuchungen vor der Probenahme kann zu falschen Testergebnissen führen. Die Probe ist nach Abstrichnahme bei Raumtemperatur bis zu 8 Stunden haltbar.

ERWARTETE WERTE

PartoSure weist kleinste Spuren des humanen PAMG-1 nach. PAMG-1 Konzentrationen höher als 1ng/ml weisen auf ein erhöhtes Risiko einer Geburt innerhalb der nächsten 7 Tage hin. Der Cut-off von 1 ng/ml wurde in einer internationalen, klinischen Multicenter-Studie validiert, die den Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von PAMG-1 in zerviko-vaginalen Sekreten und dem Zeitintervall zwischen diagnostischem Test und der Geburt evaluiert hat.

LEISTUNGSMERKMALE

Die klinischen Eigenschaften des PartoSure Tests wurden in einer internationalen Multicenterstudie ermittelt. Patientinnen, (i) mit Anzeichen und Symptomen, die auf vorzeitige Wehen hindeuten, (ii) zwischen der 20. und der 36. 6/7 SSW und (iii) die klinisch intakte Membranen aufwiesen, wurden eingeladen an der Studie teilzunehmen. Insgesamt wurden 203 Patientinnen in die endgültige Auswertung eingeschlossen. Folgende Qualitätsparameter, mit 95% Konfidenzintervallen wurden errechnet:

Bestimmung der Leistungsfähigkeit	Geburt innerhalb von	
	≤ 7 Tage	≤ 14 Tage
Sensitivität (95% CI)*	80% (63.1% – 91.6%)	63% (47.4% – 76.1%)
Spezifität (95% CI)*	95% (90.1% – 97.5%)	96% (90.9% – 98.2%)
Negativer prädiktiver Wert (95% CI)*	96% (91.5% – 98.3%)	89% (83.4% – 93.5%)
Positiver prädiktiver Wert (PPV) (95% CI)*	76% (58.8% – 88.2%)	81% (64.8% – 92.0%)

*Die 95% Konfidenzintervalle (CI) wurden nach der Clopper-Pearson Methode errechnet.
Nikolaova T, Boyev G, Mikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015 Jan 6. [Epub ahead of print]

KREUZREAKTIVITÄT

Die folgenden Proteine wurden auf eine Kreuzreaktivität mit den im PartoSure Test verwendeten monoklonalen Antikörpern getestet: alpha

2-Mikroglobulin (Fertilität), humanes Choriongonadotropin, trophoblastisches beta-1-Glykoprotein, humanes Plazentalaktogen, alpha-Fetoprotein, humanes Serumalbumin und verschiedene IGF-B-Proteine. Es kam zu keiner Kreuzreaktivität zwischen diesen Proteinen und den monoklonalen Antikörpern des PartoSure Tests. Bei Verwendung der ELISA-Methode zeigten die für die Testbande verwendeten Antikörper eine Kreuzreaktivität mit dem IGFBP-3 Protein. Die Konzentration des IGFBP-3 in vaginalem Ausfluss schwangerer Frauen beeinflusst jedoch nicht die Genauigkeit des PartoSure.

INTERFERENZSTUDIEN

Vaginale Infektionen, Urin, Samenflüssigkeit und Spuren von Blut beeinflussen die Ergebnisse von PartoSure nicht. Diese in nichtklinischen Studien untersuchten Substanzen und Erkrankungen führen zu PAMG-1 Konzentrationen ausschließlich unterhalb der Nachweisgrenze des PartoSure Tests.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Antenatal Corticosteroids. Revisited. Repeat Courses. NIH Consensus Statement. NIH, 2000.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127. Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308-1316.
3. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK, Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4, Art. No. CD006843. (Systematic review)
4. Lee MS, Ramero R, Park JM, Kim SM, Park CM, Korzeniewski S, Chaiwarapongsa T, Yoon BH. The clinical significance of a positive Amniosure test™ in women with preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Sep 25;19(9):1690-8.



REF TTDT-1-5-ML
TTDT-1-20-ML



HealthLink Europe BV
De Tweeling 20-22
5215 MC 's Hertogenbosch
The Netherlands

For technical assistance please contact:

Parsagen Diagnostics, Inc.
Harvard Innovation Launch Lab
114 Western Ave.
Boston, MA 02134, USA
www.parsasure.com

U.S. Patent 7,709,272. U.S. Patent Applications 20140234987,
20140071220, 20130071865, 20120009609 issued and pending
patents in other countries.

PSP1-01-01-ML Rev A

Abbildung 11: Mitgelieferte Anleitung des PartoSure™, Teil 2 (Parsagen Diagnostics Inc. 2015)

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Variablen der Datenerhebung	21
Tabelle 2: Vergleich der Mediane des Alters und des BMI der Probandinnen in den verschiedenen Untergruppen je nach Untersuchungsergebnissen.....	24
Tabelle 3: Anzahl und Prozentwerte ausgewählter Risikofaktoren im Gesamtkollektiv und in den Gruppen der Frauen mit einer Zervixlänge ≤ 15 mm, ≤ 25 mm und mit positivem PartoSure™-Ergebnis.....	24
Tabelle 4: Medianes Gestationsalter am Tag der initialen Vorstellung, verglichen innerhalb der verschiedenen Untergruppen je nach Ergebnis der Zervixlängenmessung und des PartoSure™-Tests	25
Tabelle 5: Unterschiede der gemessenen Zervixlänge je nach PartoSure™-Ergebnis	26
Tabelle 6: Vergleich der medianen stationären Aufenthaltsdauer je nach Ergebnis der Zervixlängenmessung und des PartoSure™-Tests.....	27
Tabelle 7: Vergleich der Verteilung der stationären Aufnahme und der tokolytischen Therapie innerhalb der drei Untergruppen, Angaben in absoluten Zahlen und in Prozent. Bei einer Patientin fehlte die Angaben zur tokolytischen Therapie	28
Tabelle 8: Vergleich der Verteilung der Antibiotika Therapie und der RDS-Prophylaxe innerhalb der drei Untergruppen, Angaben in absoluten Zahlen und in Prozent. Bei sieben Patientinnen fehlten die Angaben zur Antibiotikatherapie	28
Tabelle 9: Medianes Gestationsalter in Tagen bei Geburt mit Interquartilsabständen je nach gemessener Zervixlänge bzw. PartoSure™-Ergebnis	29
Tabelle 10: Unterschiede in der Rate der Frühgeburten $< 37+0$ SSW innerhalb der drei Untergruppen, Angaben in absoluten Zahlen und Prozent	30
Tabelle 11: Tage zwischen Untersuchung und Entbindung mit Interquartilsabständen je nach gemessener Zervixlänge bzw. PartoSure™-Ergebnis	31
Tabelle 12: Unterschiede in der Geburtenrate (Angaben in absoluten Zahlen und Prozent) innerhalb der nächsten sieben bzw. 14 Tage, verglichen innerhalb der drei Untergruppen	31
Tabelle 13: Vergleich des Geburtsmodus je nach Ergebnis der Zervixlängenmessung bzw. des PartoSure™	32
Tabelle 14: Mediane Werte des APGAR Scores nach einer, fünf und zehn Minute, jeweils mit Interquartilsabständen, verglichen je nach Ergebnissen der Zervixlängenmessung und des PartoSure™-Tests	33

Tabelle 15: Mediane Werte der Körperlänge, des Kopfumfangs und des Gewichts der Neugeborenen, jeweils verglichen je nach Ergebnissen der Zervixlängenmessung und des PartoSure™-Tests	34
Tabelle 16: Outcome der Neugeborenen, Median und p-Werte des Vergleichs innerhalb der Untergruppen.....	34
Tabelle 17: Kreuztabelle des PartoSure™ mit absoluten Zahlen und Prozentwerten für eine Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen.....	36
Tabelle 18: Kreuztabelle des PartoSure™ mit absoluten Zahlen und Prozentwerten für eine Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen	36
Tabelle 19: Prädiktion einer Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der Zervixlängenmessung mit dem PartoSure™	39
Tabelle 20: Prädiktion einer Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der Zervixlängenmessung mit dem PartoSure™	40
Tabelle 21: Statistische Vorhersagekraft des PartoSure™ für eine Geburt innerhalb von sieben Tagen in den präselektierten Risikokollektiven, aufgeteilt nach gemessener Zervixlänge	41
Tabelle 22: Statistische Vorhersagekraft des PartoSure™ für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen in den präselektierten Risikokollektiven, aufgeteilt nach gemessener Zervixlänge	41
Tabelle 23: Prävalenz ausgewählter Risikofaktoren in unserer Studie im Vergleich zur Grundgesamtheit aller Schwangeren in Deutschland im Jahr 2014 (AQUA-Institut 2015)....	44
Tabelle 24: Prozentuale Verteilung der Neugeborenen bezüglich des Gestationsalters, unsere Studie (mit den absoluten Werten in Klammern) im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv in Deutschland (Erfassungsjahr 2014 (AQUA-Institut 2015)).....	49
Tabelle 25: Vorhersagekraft der Zervixlänge in Bezug auf eine Frühgeburt innerhalb von sieben bzw. 14 Tagen, verglichen mit der aktuellen Literatur	54
Tabelle 26: Vorhersagekraft des PartoSure™ in Bezug auf eine Frühgeburt innerhalb von sieben bzw. 14 Tagen, verglichen mit der aktuellen Literatur	56

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schemazeichnungen der Zervix mit den Anforderungen an ein aussagekräftiges Ultraschallbild. Links: geschlossener innerer Muttermund, Rechts: Trichterbildung am inneren Muttermund (Berghella et al. 1997; Burger et al. 1997).....	11
Abbildung 2: Inhalt des PartoSure™-Testsets. Der Abstrichtupfer und der Teststreifen wurden zur besseren Darstellung aus der sterilen Verpackung entnommen.....	14
Abbildung 3: Schemazeichnung eines PartoSure™-Teststreifens.....	15
Abbildung 4: Prozentwerte der Frauen, die innerhalb von sieben Tagen nach Testung entbanden, aufgeteilt je nach gemessener Zervixlänge.....	32
Abbildung 5: Prädiktion einer Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen mittels Zervixlängenmessung und PartoSure, gerundete Angaben in Prozent.....	37
Abbildung 6: Prädiktion einer Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen mittels Zervixlängenmessung und PartoSure™, gerundete Angaben in Prozent.....	38
Abbildung 7: Prädiktion einer Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen mittels Kombination aus Zervixlängenmessung und PartoSure™, gerundete Angaben in Prozent.....	39
Abbildung 8: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für den PartoSure™ in den verschiedenen Kollektiven für die Geburt innerhalb von sieben Tagen, gerundete Angaben in Prozent.....	41
Abbildung 9: Vergleich der Testparameter des PartoSure™ und der Zervixlängenmessung mit Grenzwert ≤ 15 mm im Gesamtkollektiv mit den Testparametern des PartoSure™ im Hochrisikokollektiv ($ZL \leq 15$ mm), gerundete Angaben in Prozent.....	61
Abbildung 10: Mitgelieferte Anleitung des PartoSure™, Teil 1 (Parsagen Diagnostics Inc. 2015).....	77
Abbildung 11: Mitgelieferte Anleitung des PartoSure™, Teil 2 (Parsagen Diagnostics Inc. 2015).....	78

11 Abkürzungsverzeichnis

BE	Base Excess
BMI	Body Mass Index
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CTG	Kardiotokogramm
D.	Deutschland
d	Tage
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
fFn	Fetales Fibronektin
FG	Frühgeburt
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
g	Gramm
HELLP-Syndrom	Haemolysis-elevated-liver-enzymes-low-platelets-Syndrom
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
kg/m ²	Kilogramm/Quadratmeter
KI	Konfidenzintervall
LR+	Positive likelihood ratio
LR-	Negative likelihood ratio
mm	Millimeter
NaPH	Nabelschnur-PH
NaCl	Natriumchlorid
NaN ₃	Natriumazid
ng/ml	Nanogramm/Milliliter
NO	Stickstoffmonoxid
NPV	Negativ prädiktiver Wert
PAMG-1	Plazentares α -Mikroglobulin-1
PPROM	Preterm premature rupture of membrane, früher vorzeitiger Blasensprung
PPV	Positiv prädiktiver Wert
PROM	Preterm rupture of membrane, vorzeitiger Blasensprung
PS	PartoSure™
RDS	Respiratory Distress Syndrom

RR	Relatives Risiko
S2k	Konsensbasierte Leitlinie
SN	Sensitivität
SP	Spezifität
SSW	Schwangerschaftswoche(n) post menstruationem
Stat.	Stationär
V.a.	Verdacht auf
Vs.	Versus
WHO	World Health Organization
ZL	Zervixlänge
Z.n.	Zustand nach

12 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Seelbach-Göbel für die Bereitstellung des Themas bedanken. Vielen Dank für die Unterstützung und dass Sie immer für Fragen zur Verfügung standen. Besonderer Dank geht auch an meinen Betreuer Herrn Dr. med. Marco Weigl, ohne den diese Arbeit ebenfalls nicht möglich gewesen wäre.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Florian Zeman vom Zentrum für klinische Studien der Universitätsklinik Regensburg.

Des Weiteren möchte ich Robert Bock, Melanie Braml und Anna Tatzber für die vielen Ratschläge danken und meinen Eltern, Geschwistern und Freunden für die ständige Motivation und Unterstützung.

