

Aus der Klinik für Geburtsmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Wertigkeit der Kombination von Zervixlängenmessung und fetalem  
Fibronectin zur Prädiktion einer drohenden Frühgeburt**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Caterina Schneider-Schulze

aus Nordhausen

Datum der Promotion: 03.12.2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	9
Bildnachweis	11
Abstract	12
Abstract	13
<b>1. Einleitung</b>	
1.1. Frühgeburt.....	14
1.1.1. Definition.....	14
1.1.2. Epidemiologie.....	14
1.1.3. Ätiologie .....	16
1.1.4. Risikofaktoren .....	17
1.1.5. Pathogenese .....	18
1.1.5.1. Maternaler Stress .....	18
1.1.5.2. Fetalen Stress .....	19
1.1.5.3. Infektion.....	19
1.1.5.4. Deziduale Hämorrhagie .....	20
1.1.5.5. Uterine Überdehnung.....	20
1.1.6. Symptome und Diagnostik .....	20
1.1.6.1. Vorzeitige Wehen .....	21
1.1.6.2. Vorzeitige Zervixreifung .....	21
1.1.6.3. Vorzeitiger Blasensprung.....	21
1.1.7. Therapie vorzeitiger Wehen .....	22
1.1.8. Ökonomische Gesichtspunkte .....	22
1.2. Zervixlänge .....	23
1.2.1. Definition.....	23
1.2.2. Sonografische Zervixlängenmessung .....	24
1.2.3. Zervixlänge als Prädiktor der Frühgeburt.....	24
1.3. Fetales Fibronectin.....	25
1.3.1. Definition.....	25
1.3.2. Testung auf fetales Fibronectin .....	26

1.3.3.	Fetales Fibronektin als Prädiktor der Frühgeburt .....	26
1.4.	Zielsetzung der Arbeit .....	28
<b>2.</b>	<b>Methoden</b>	
2.1.	Studiendesign und Datenverarbeitung .....	29
2.2.	Patientinnen-Kollektiv .....	29
2.3.	Einschlusskriterien .....	29
2.4.	Ausschlusskriterien .....	30
2.5.	Aufnahmeuntersuchung .....	30
2.6.	Patientinnen-Anamnese .....	30
2.7.	Transvaginale sonografische Zervixlängenmessung .....	31
2.8.	Fetaler Fibronektin-Test.....	32
2.9.	Therapiestandard bei drohender Frühgeburt .....	33
2.10.	Erfassung der Geburtsdaten .....	34
2.11.	Ethikkommission.....	34
2.12.	Statistische Verfahren .....	34
<b>3.</b>	<b>Materialien und Geräte</b>	
3.1.	Ultraschallgeräte .....	36
3.2.	Fetaler Fibronektin-Test.....	36
3.2.1.	Full Term TLI <sub>IQ</sub> <sup>®</sup> -System .....	36
3.2.2.	Analysator.....	36
3.2.3.	TLI <sub>IQ</sub> <sup>®</sup> QCette .....	37
3.2.4.	Rapid fFN Cassette .....	37
3.2.5.	Kontrollen .....	38
3.2.6.	Teströhrchen .....	39
3.2.7.	Transport und Aufbewahrung der Proben .....	39
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	
4.1.	Beschreibung der Stichprobe .....	40
4.2.	Zervixlänge .....	42
4.3.	Zervixlänge als alleiniger Vorhersagewert .....	44
4.3.1.	Häufigkeiten, statistische Gütekriterien und ROC-Kurven .....	44
4.3.1.1.	Für eine Geburt < 37+0 SSW (95/350).....	44
4.3.1.2.	Für eine Geburt < 34+0 SSW (35/350).....	45

4.3.1.3.	Für eine Geburt < 32+0 SSW (19/280).....	47
4.3.1.4.	Für eine Geburt < 30+0 SSW (7/207).....	48
4.3.1.5.	Für eine Geburt < 28+0 SSW (6/142).....	49
4.3.1.6.	Für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen (22/350) .....	50
4.3.1.7.	Für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen (14/350) .....	51
4.3.2.	Kaplan-Meier-Analyse .....	52
4.3.2.1.	Zervixlänge und Gestationsalter .....	52
4.3.2.2.	Zervixlänge und Aufnahme-Geburtsintervall .....	54
4.4.	Fetales Fibronectin.....	55
4.5.	Fetales Fibronectin als alleiniger Vorhersagewert.....	57
4.5.1.	Häufigkeiten und statistische Gütekriterien .....	57
4.5.2.	Kaplan-Meier-Analyse .....	58
4.5.2.1.	Fetales Fibronectin und Gestationsalter.....	58
4.5.2.2.	Fetales Fibronectin und Aufnahme-Geburtsintervall .....	59
4.6.	Kombination von Zervixlänge und fetalem Fibronectin.....	60
4.6.1.	Häufigkeiten und statistische Gütekriterien .....	60
4.6.1.1.	Für eine Geburt < 37+0 SSW (95/350).....	60
4.6.1.2.	Für eine Geburt < 34+0 SSW (35/350).....	61
4.6.1.3.	Für eine Geburt < 32+0 SSW (19/280).....	63
4.6.1.4.	Für eine Geburt < 30+0 SSW (7/207).....	65
4.6.1.5.	Für eine Geburt < 28+0 SSW (6/142).....	67
4.6.1.6.	Für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen (22/350) .....	68
4.6.1.7.	Für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen (14/350).....	70
4.6.2.	Kaplan-Meier-Analyse.....	72
4.6.2.1.	Zervixlänge, fetales Fibronectin und Gestationsalter.....	72
4.6.2.2.	Zervixlänge, fetales Fibronectin und Aufnahme-Geburtsintervall.....	74
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>76</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>98</b>
<b>7.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>109</b>
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>112</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>113</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon (Corticotropin)
AGI	Aufnahme-Geburtsintervall
AIS	Amnioninfektionssyndrom
ART	Assistierte Reproduktionstechnologie
AUC	<i>area under the curve</i>
BMI	Body-Mass-Index
BV	bakterielle Vaginose
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CTG	Cardiotokogramm
Cx	Zervix bzw. Zervixlänge
ELBW	<i>extremely low birth weight</i>
fFN	fetales Fibronektin
GA	Gestationsalter
HELLP	<i>hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count</i>
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HPA	<i>hypothalamic-pituitary-adrenal</i>
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IgG	Immunglobulin G
IVF	In-vitro-Fertilisation
KI	Konfidenzintervall
LBW	<i>low birth weight</i>
LRI	Lungenreifeinduktion
<i>m</i>	Median
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MLCK	<i>myosin-light-chain-kinase</i>
MM	Muttermund
MMP	Matrix-Metalloproteinasen
NPW	negativer prädiktiver Wert
OR	<i>odds ratio</i>
PAMG-1	<i>placental alpha microglobulin-1</i>
PGE <sub>2</sub> ,-F <sub>2α</sub>	Prostaglandin E <sub>2</sub> und F <sub>2α</sub>
p. m.	post menstruationem
PPROM	<i>preterm premature rupture of membranes</i> (früher vorzeitiger Blasensprung)

PPW	positiver prädiktiver Wert
PR	Prostaglandin-Rezeptor
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
Sens.	Sensitivität
Spez.	Spezifität
SSW	Schwangerschaftswoche
TAUS	transabdominaler Ultraschall
TNF	Tumornekrosefaktor
TVUS	transvaginaler Ultraschall
VBS	vorzeitiger Blasensprung
VLBW	<i>very low birth weight</i>

**Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Anteil der Frühgeburten weltweit im Jahr 2010.....	15
Abb. 2: Modifizierte Darstellung der Ursachen einer Frühgeburt. ....	17
Abb. 3: Modifizierte Darstellung der Segmente des Uterus. ....	23
Abb. 4: Darstellung der Zervix im TVUS.....	24
Abb. 5: Modifizierte Darstellung der chorio-dezidualen Einheit mit fFN als Bindeprotein.....	26
Abb. 6: Modifizierte Darstellung des Gehalts von fFN im Vaginalsekret im Verlauf einer normalen Schwangerschaft. ....	27
Abb. 7: Transvaginale sonografische Darstellung der Zervix.....	32
Abb. 8: Darstellung der am Arbeitsplatz befindlichen Materialien und Geräte.....	36
Abb. 9: Darstellung einer <i>TLiQ<sup>®</sup> QCette</i> . ....	37
Abb. 10: Darstellung einer <i>Rapid fFN Casette</i> . ....	38
Abb. 11: Darstellung der <i>Rapid fFN Positive</i> und <i>Negative Control</i> .....	39
Abb. 12: GA zur Geburt in Abhängigkeit von der Zervixlänge.....	43
Abb. 13: AGI in Abhängigkeit von der Zervixlänge. ....	43
Abb. 14: ROC für eine Geburt < 37+0 SSW bei alleiniger Zervixlängenmessung. ....	45
Abb. 15: ROC für eine Geburt < 34+0 SSW bei alleiniger Zervixlängenmessung. ....	46
Abb. 16: ROC für eine Geburt < 32+0 SSW bei alleiniger Zervixlängenmessung. ....	47
Abb. 17: ROC für eine Geburt < 30+0 SSW bei alleiniger Zervixlängenmessung. ....	49
Abb. 18: ROC für eine Geburt < 28+0 SSW bei alleiniger Zervixlängenmessung. ....	50
Abb. 19: ROC für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen bei alleiniger Zervixlängenmessung.....	51
Abb. 20: ROC für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen bei alleiniger Zervixlängenmessung.....	52
Abb. 21: Kaplan-Meier-Kurven für die Schwangerschaftsdauer in Abhängigkeit von der Zervixlänge. ....	53
Abb. 22: Kaplan-Meier-Kurven für das AGI in Abhängigkeit von der Zervixlänge.....	54
Abb. 23: GA zur Aufnahme in Abhängigkeit vom fFN-Status.....	56
Abb. 24: GA zur Geburt in Abhängigkeit vom fFN-Status. ....	56
Abb. 25: AGI in Abhängigkeit vom fFN-Status. ....	56
Abb. 26: Kaplan-Meier-Kurven für die Schwangerschaftsdauer in Abhängigkeit vom fFN-Status. ....	58
Abb. 27: Kaplan-Meier-Kurven für das AGI in Abhängigkeit vom fFN-Status. ....	59
Abb. 28: Zervixlänge und fFN-Status bzgl. einer Geburt vor bzw. nach 37+0 SSW.....	60

Abb. 29: Zervixlänge und fFN-Status bzgl. einer Geburt vor bzw. nach 34+0 SSW.....	62
Abb. 30: Zervixlänge und fFN-Status bzgl. einer Geburt vor bzw. nach 32+0 SSW.....	64
Abb. 31: Zervixlänge und fFN-Status bzgl. einer Geburt vor bzw. nach 30+0 SSW.....	66
Abb. 32: Zervixlänge und fFN-Status bzgl. einer Geburt vor bzw. nach 28+0 SSW.....	67
Abb. 33: Zervixlänge und fFN-Status bzgl. einer Geburt innerhalb von 14 Tagen.....	69
Abb. 34: Zervixlänge und fFN-Status bzgl. einer Geburt innerhalb von 7 Tagen.....	71
Abb. 35: Kaplan-Meier-Kurven für die Schwangerschaftsdauer in Abhängigkeit von der Zervixlänge und dem fFN-Status.....	73
Abb. 36: Kaplan-Meier-Kurven für das AGI in Abhängigkeit von der Zervixlänge und dem fFN-Status.....	75



**Tabellenverzeichnis**

Tab. 1: Einteilung und Häufigkeiten von Frühgeborenen entsprechend dem GA. ....	14
Tab. 2: Statistische Eckpunkte des Kollektivs. ....	40
Tab. 3: Gravitätsstatus der Studienpopulation. ....	41
Tab. 4: Paritätsstatus der Studienpopulation. ....	41
Tab. 5: Verteilung der Schwangeren entsprechend dem GA zum Studieneinschluss. ....	41
Tab. 6: Verteilung der Schwangeren entsprechend dem AGI. ....	42
Tab. 7: Verteilung der Schwangeren entsprechend der ermittelten Zervixlänge. ....	42
Tab. 8: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Zervixlängenmessung für eine Geburt < 37+0 SSW. ....	45
Tab. 9: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Zervixlängenmessung für eine Geburt < 34+0 SSW. ....	46
Tab. 10: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Zervixlängenmessung für eine Geburt < 32+0 SSW. ....	47
Tab. 11: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Zervixlängenmessung für eine Geburt < 30+0 SSW. ....	48
Tab. 12: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Zervixlängenmessung für eine Geburt < 28+0 SSW. ....	48
Tab. 13: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Zervixlängenmessung für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen. ....	49
Tab. 14: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Zervixlängenmessung für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen. ....	51
Tab. 15: Medianes GA der Schwangeren zur Geburt bei entsprechender Zervixlänge. ....	53
Tab. 16: Ergebnisse des Log-rank-Tests zum paarweisen Vergleich der Kurven. ....	53
Tab. 17: Medianes AGI der Schwangeren bei entsprechender Zervixlänge. ....	55
Tab. 18: Ergebnisse des Log-rank-Tests zum paarweisen Vergleich der Kurven. ....	55
Tab. 19: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien des fFN-Tests für eine Geburt < 37+0, < 34+0, < 32+0, < 30+0 und < 28+0 SSW, innerhalb von 7 und 14 Tagen. ....	57
Tab. 20: Medianes GA der Schwangeren zur Geburt bei entsprechendem fFN-Status. ....	58
Tab. 21: Medianes AGI der Schwangeren bei entsprechendem fFN-Status. ....	58
Tab. 22: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Kombination von Zervixlängenmessung und fFN für eine Geburt < 37+0 SSW. ....	61

Tab. 23: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Kombination von Zervixlängenmessung und fFN für eine Geburt < 34+0 SSW. ....	63
Tab. 24: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Kombination von Zervixlängenmessung und fFN für eine Geburt < 32+0 SSW. ....	65
Tab. 25: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Kombination von Zervixlängenmessung und fFN für eine Geburt < 30+0 SSW. ....	66
Tab. 26: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Kombination von Zervixlängenmessung und fFN für eine Geburt < 28+0 SSW. ....	68
Tab. 27: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Kombination von Zervixlängenmessung und fFN für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen. ....	69
Tab. 28: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Kombination von Zervixlängenmessung und fFN für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen. ....	71
Tab. 29: Medianes GA der Schwangeren zur Geburt bei entsprechender Zervixlänge und entsprechendem fFN-Status. ....	73
Tab. 30: Ergebnisse des Log-rank-Tests zum paarweisen Vergleich der Kurven. ....	74
Tab. 31: Medianes AGI der Schwangeren bei entsprechender Zervixlänge und entsprechendem fFN-Status. ....	75
Tab. 32: Ergebnisse des Log-rank-Tests zum paarweisen Vergleich der Kurven. ....	76

**Bildnachweis**

- i. Stauber M, Weyerstrahl T. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. 3. Ausgabe, Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2007;816:14(A.-2.7)
- ii. [www.ffntest.com.au](http://www.ffntest.com.au)
- iii. Hologic, Inc. Full Term<sup>®</sup>. Der Test auf fetales Fibronectin. 2009; DEU-08-005-DE-B

## **Abstract**

**Hintergrund:** Weltweit sind im Jahr 2013 nahezu eine Million Neugeborene innerhalb der ersten 27 Lebensstage an den Folgen der Frühgeburt verstorben.<sup>1</sup> Damit gilt diese mit einem Anteil von 15,4 % aller Fälle als die primäre Ursache von Kindersterblichkeit in der Neonatalperiode.<sup>1</sup> Dabei entstehen 80 % aller Frühgeburten < 37+0 Schwangerschaftswochen (SSW) spontan.<sup>2</sup> Trotz vorzeitiger Wehen und vorzeitiger Zervixreifung gebären mehr als 70 % der Schwangeren am Termin.<sup>3,4</sup> Im Rahmen der Frühgeburtsprädiktion hat sich die transvaginale Zervixlängenmessung als ein sensitiver Marker im klinischen Alltag etabliert. Durch die zusätzliche Verwendung eines biochemischen Markers wie fetalem Fibronectin (fFN) im Vaginalsekret der Schwangeren kann eine bessere Identifikation des Risikokollektivs gelingen.

**Ziel:** Evaluation des Frühgeburtsrisikos in Abhängigkeit von der transvaginalen Zervixlänge (Cx) in Kombination mit dem qualitativen fFN-Test (*Full Term*<sup>®</sup>, *Hologic*) bei symptomatischen Einlingsschwangeren zwischen 22+0 SSW und 33+6 SSW.

**Ergebnisse:** Das Kollektiv umfasste 350 Patientinnen. Das durchschnittliche Alter zum Studieneinschluss lag bei 29 Jahren (Min. 18/Max. 43). Der Zentralwert des Gestationsalters (GA) zur Aufnahme war 29+0 SSW (Min. 22+0/Max. 33+6). Unabhängig vom GA betrug die Cx im Mittel 25 mm. Der Median des Aufnahme-Geburtsintervalls (AGI) betrug 64 Tage (Min. 1/Max. 122). Die mittlere Verteilung des GA zur Geburt lag bei 38+2 SSW (Min. 23+1/Max. 42+1). Für die Staffelung < 34+0 SSW bzw. < 32+0 SSW konnten beste Vorhersagen für die Cx allein innerhalb des klinisch relevanten Zeitfensters von sieben bis 14 Tagen bei einem *Cut-off* von 25 mm getroffen werden. Hier wurden negative Vorhersagewerte von 99,4 % bzw. 100 % erreicht. Schwangere mit einem negativen fFN-Test hatten ein fast doppelt so langes AGI als jene mit einem positiven Test (68 vs. 35 Tage). Keine der Studienteilnehmerinnen mit einem negativen Test gebar vor 30 vollendeten SSW (Sensitivität und negativer prädiktiver Wert des fFN-Tests von 100 %). Eine  $Cx \leq 15$  mm kombiniert mit einem positiven Nachweis von fFN war mit einem signifikant niedrigeren GA zur Geburt assoziiert im Vergleich zu einer  $Cx > 15$  mm. Patientinnen mit einer  $Cx \leq 25$  mm und positivem fFN-Status zeigten im Median ein kürzeres AGI im Vergleich zu allen anderen Patientinnen. Bei einer intermediären Cx von 16–25 mm war die Schwangerschaftsdauer signifikant abhängig davon, ob das Ergebnis des fFN-Tests der Schwangeren positiv oder negativ war.

**Schlussfolgerung:** Die Kombination von Cx und fFN verbesserte nachweislich die diagnostische Leistungsfähigkeit beider Tests im Vergleich zum alleinigen Gebrauch.

## **Abstract**

**Background:** In 2013 nearly one million babies died worldwide within the first 27 days of their life as a consequence of their prematurity.<sup>1</sup> So this applies with a share of 15.4 % of all cases as the primary cause of child mortality in the neonatal period.<sup>1</sup> 80 % of premature births before 37 weeks of gestation arise spontaneously.<sup>2</sup> Even in preterm labor and premature cervical ripening more than 70 % of the patients will be delivered near term.<sup>3,4</sup> Sonographic measurement of cervical length as a part of preterm birth prediction has been established in clinical routine risk assessment due to its high sensitivity. The additional use of a biochemical marker such as fetal fibronectin (fFN) in cervicovaginal secretion could help to identify women with an increased risk for preterm delivery.

**Objective:** The aim of our study was the evaluation of the preterm risk depending on the transvaginal sonographic cervical length measurement in combination with the qualitative fFN status (Full Term<sup>®</sup>, Hologic) in symptomatic singleton pregnancies between 22+0 and 33+6 gestational weeks.

**Results:** The population consisted of 350 patients. The average age of all patients at study entry was 29 years (min. 18/max. 43). The central value of the gestational age was 29+0 weeks of gestation (min. 22+0/max. 33+6). Regardless of the gestational age, the average cervical length was 25 mm. The median of the admission-to-delivery interval was 64 days (min. 1/max. 122). At the time of birth, the average distribution of the gestational age was 38+2 weeks of gestation (min. 23+1/max. 42+1). For the graduation < 34+0 weeks and < 32+0 weeks best predictions for the cervical length (< 25 mm) could be made within the clinically relevant time frame of seven to 14 days. Here negative predictive values of 99.4 % and 100 % could be achieved. Pregnant woman with a negative fFN test had an almost twice as long admission-to-delivery interval than those with a positive test (68 vs. 35 days). None of the study participants with a negative test gave birth before 30 completed weeks of gestation (sensitivity and negative predictive value of fFN testing of 100 %). A cervical length  $\leq$  15 mm combined with a positive detection of fFN was associated with a significant lower gestational age at delivery in comparison to those with a cervical length > 15 mm. Patients with a cervical length less than 25 mm and positive fFN status showed a shorter admission-to-delivery interval compared to all other patients. When cervical length was intermediary (16–25 mm) the continuation of pregnancy was directly dependent on whether the patient had a positive or negative fFN status.

**Conclusion:** The combined use of cervical length measurement and fFN improved the diagnostic performance of both tests.

## 1. Einleitung

### 1.1. Frühgeburt

#### 1.1.1. Definition

Eine Schwangerschaft dauert durchschnittlich 267 Tage bzw. 38 SSW post conceptionem. Ausgehend vom ersten Tag der letzten Menstruation bei einem 28-tägigen Zyklus beträgt diese 281 Tage (40 SSW).<sup>5</sup> Dauert eine Schwangerschaft zwischen 20 und 37 vollendeten Wochen post menstruationem (p. m.) bzw. weniger als 259 Tage p. m., spricht man von einer Frühgeburt, sofern der Fetus Lebenszeichen bei der Geburt aufgewiesen hat.<sup>5,6</sup> Die Einteilung von Frühgeborenen nach dem GA ist in Tab. 1 dargestellt.

Tab. 1: Einteilung und Häufigkeiten von Frühgeborenen entsprechend dem GA.<sup>5</sup>

GA zur Geburt in SSW	Bezeichnung	Häufigkeit in %
< 28 + 0	extrem	5
28 + 0 – 31 + 6	schwer	15
32 + 0 – 33 + 6	moderat	20
34 + 0 – 36 + 6	spät	60–70

Eine weitere Klassifikation aller Neugeborenen nach dem Geburtsgewicht ergibt sich wie folgt: *low birth weight* (LBW) mit einem Geburtsgewicht < 2.500 g, *very low birth weight* (VLBW) mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g und *extremely low birth weight* (ELBW) mit einem Gewicht des Säuglings < 1.000 g zur Geburt.<sup>7</sup>

#### 1.1.2. Epidemiologie

Die Frühgeburt hat eine weltweite Prävalenz von 5–18 %.<sup>5</sup> Dabei gibt es eine breite Varianz der Frühgeburtenrate, definiert als die Anzahl aller Lebendgeburten < 37+0 SSW pro 100 Lebendgeburten, zwischen den einzelnen Ländern (s. Abb. 1).<sup>5</sup> Eine höhere Anzahl an Frühgeburten wird in Ländern mit geringem Pro-Kopf-Einkommen beobachtet, hingegen niedrigere Raten in Ländern mit einem hohen Einkommen.<sup>5</sup> Hierbei entfallen 85 % aller Frühgeburten auf Asien und Afrika.<sup>5</sup> Dennoch werden auch in einigen Industrieländern höhere Inzidenzen von Frühgeburten verzeichnet, z. B. in den USA 12 % und in Österreich 10,9 %.<sup>8</sup>

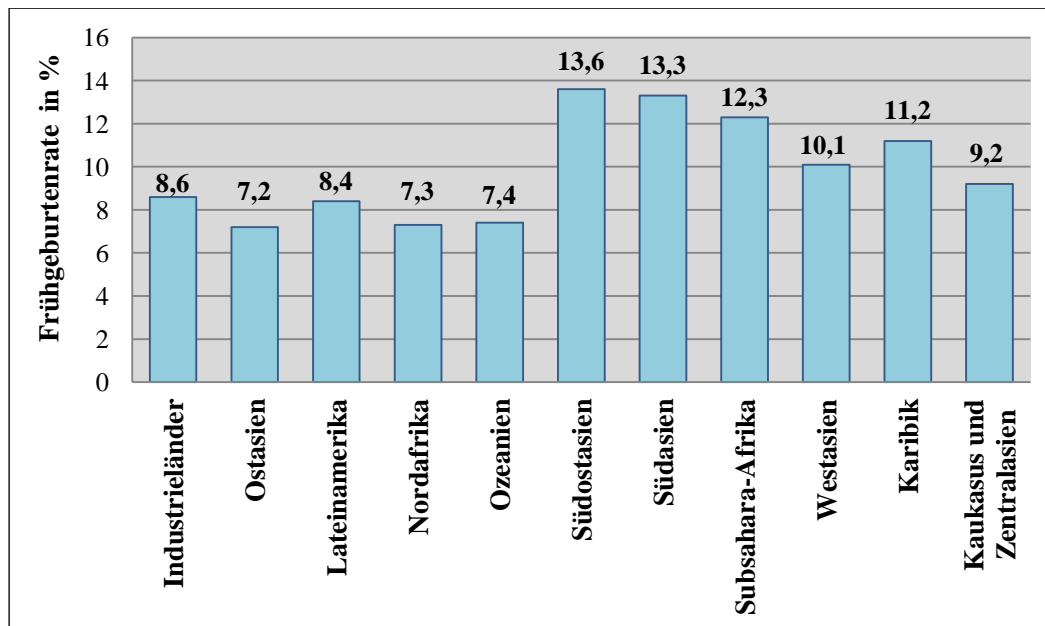


Abb. 1: Anteil der Frühgeburten weltweit im Jahr 2010.<sup>8</sup>

Trotz des Fortschritts der Medizin und umfangreicher Anstrengungen der Forschung zur Etablierung von Präventionsmaßnahmen ist die Anzahl in vielen Ländern in der letzten Dekade eher angestiegen<sup>9</sup>, in den USA bspw. von 9,5 % im Jahr 1981 auf 12,7 %, 2005.<sup>2</sup>

Durch die Zunahme von assistierten Reproduktionstechniken (ART), v. a. in Bezug auf die daraus resultierenden vermehrten Mehrlingsschwangerschaften, steigt die Frühgeburtensrate.<sup>7</sup> Mehrlingsschwangerschaften gehen per se mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt einher. Über die Hälfte der Zwillings- und fast 90 % der Drillingschwangerschaften werden vorzeitig entbunden.<sup>2,10</sup> Aber auch Einlingsschwangerschaften nach In-vitro-Fertilisation (IVF), mit oder ohne intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI), haben ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko.<sup>7,11</sup> Dabei gibt es einen steigenden Anteil an iatrogen hervorgerufenen Frühgeburten.<sup>11</sup> In Ländern mit hohem Pro-Kopf-Einkommen werden veränderte Lebensstilfaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, Stress und übermäßige Arbeitsbelastung sowie das gestiegene maternale Alter und die damit verbundene Zunahme chronischer Erkrankungen der werdenden Mutter wie Diabetes oder Bluthochdruck als Triggerpunkte für die Zunahme der Frühgeburtensrate angesehen.<sup>7,12</sup> In den Entwicklungsländern hingegen sind eher Infektionskrankheiten wie Malaria oder HIV sowie die Zunahme von Teenager-Schwangerschaften Ursachen für steigende Frühgeburtensraten.<sup>5</sup> Im Gegensatz dazu konnte die perinatale Mortalität aufgrund der Fortschritte in der prä- und postpartalen Versorgung von Frühgeborenen gesenkt werden<sup>13,14</sup> (zwischen 1979 und 2013 von 11 % auf 4,1 %)<sup>15</sup>.

Eine Übersichtsarbeit von Blencowe und Kollegen berichtet von 15 Millionen Kindern weltweit, die im Jahr 2010 < 37+0 SSW geboren wurden, 5 % davon mit einem GA < 28+0 SSW.<sup>8</sup> Die meisten Frühgeburten ereigneten sich allerdings bei einem GA nach 32 vollendeten SSW (84 %, 12,5 Millionen), von denen der Großteil der Neugeborenen ohne neonatale Intensivpflege überlebten.<sup>16</sup> Obwohl auch hier ein Unterschied bzgl. der Überlebenschancen zwischen den einzelnen Ländern besteht: in Ländern mit hohem Pro-Kopf-Einkommen hat ein Frühchen < 28+0 SSW eine Überlebenschance von 90 %, in Ländern mit niedrigem Einkommen nur 10 %.<sup>8</sup> In Deutschland lag die Überlebensrate im Jahr 2012 für ein Frühgeborenes < 26+0 SSW und bei einem Geburtsgewicht < 1.000 g bei 67,7 % (AQUA-Bundesauswertung).<sup>17</sup> Einen Unterschied gibt es auch bzgl. der Geschlechterverteilung und der Überlebenswahrscheinlichkeit: männliche Neugeborene werden häufig früher geboren (55 %) und haben ein höheres Sterberisiko als weibliche Frühchen.<sup>5</sup>

### 1.1.3. Ätiologie

Gründe für eine vorzeitige Entbindung im Sinne einer vorzeitigen Geburtseinleitung oder Sectio caesarea können aus maternaler oder fetaler Indikation bestehen (30–35 % der Fälle).<sup>2</sup> Ursachen für eine iatrogene Frühgeburt aus maternaler Indikation können bspw. hypertensive Erkrankungen sowie Störungen der Plazentation wie Lokalisations- oder Entwicklungsstörungen (z. B. Plazentainsuffizienz, Plazenta praevia oder partielle bzw. vollständige vorzeitige Plazentalösung) sein.<sup>6,18,19</sup> Seitens des Fetus können u. a. eine fetale Wachstumsretardierung, ein pathologischer Doppler, ein Oligo- bzw. Anhydramnion, fetale Fehlbildungen oder ein Amnioninfektionssyndrom (AIS) medizinische Indikationen zur vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft darstellen.<sup>18</sup>

40–45 % aller Frühgeburten treten spontan bei stehender Fruchtblase und zu 25–30 % durch einen frühen vorzeitigen Blasensprung (VBS) auf.<sup>2</sup> Hierbei spielen u. a. uterine Faktoren wie Fehlbildungen oder kongenitale Anomalien (z. B. ein Uterus duplex), ein Uterus myomatosus oder die Zervixinsuffizienz sowie die uterine Überdehnung bei einer Mehrlingsschwangerschaft eine große Rolle. Allen voran ist aber die Infektion sowohl urogenital ascendierend als auch systemisch wichtigster Auslöser.<sup>17</sup> In Abb. 2 sind die häufigsten Ursachen wiedergegeben.



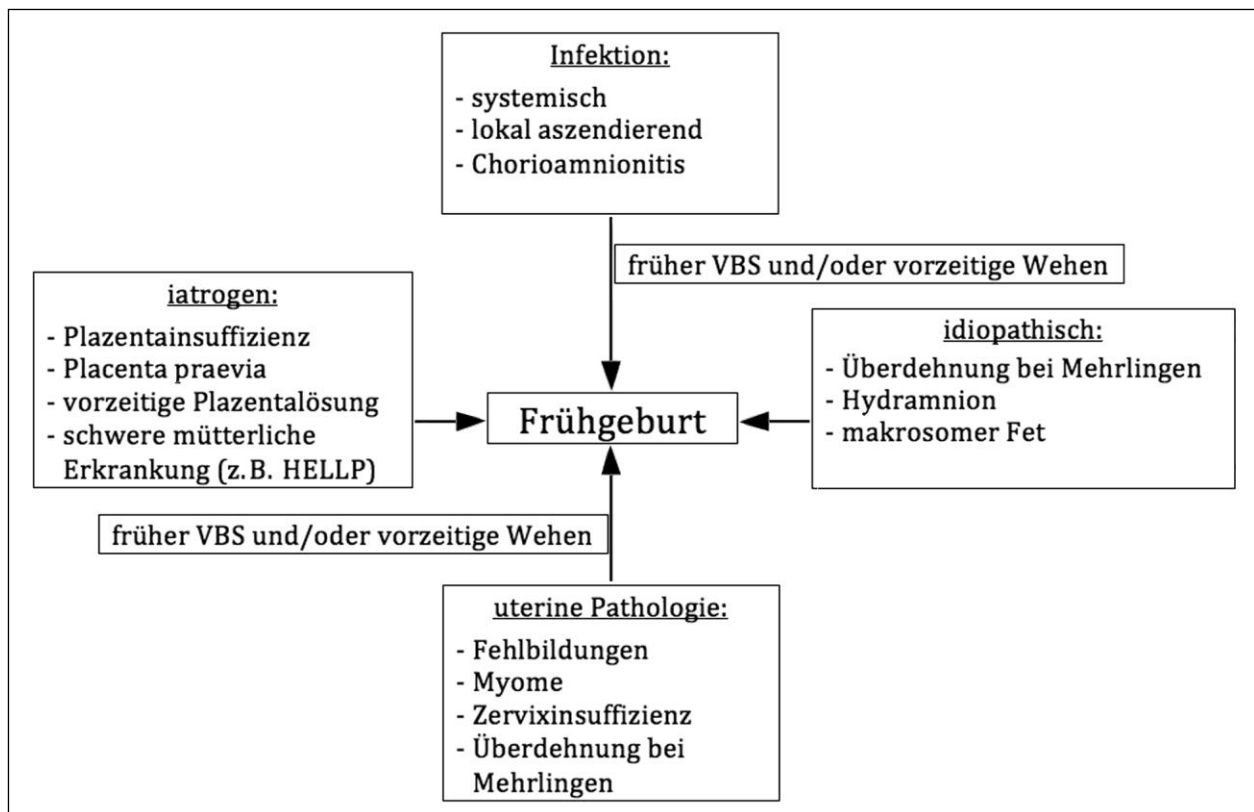


Abb. 2: Modifizierte Darstellung der Ursachen einer Frühgeburt.<sup>6</sup>

#### 1.1.4. Risikofaktoren

Jede Schwangere hat entsprechend ihrer Anamnese, ihres sozioökonomischen Status, ihres demografischen Hintergrundes und auch bzgl. ihres psychopathologischen Befundes unterschiedliche biologische, aber auch genetische Eigenschaften und Risikofaktoren für das Auftreten einer Frühgeburt. Dazu gehören:

- Faktoren der Reproduktion: eine Frühgeburt in der Anamnese<sup>6,20,21</sup>, die Konzeptionsart z. B. ART<sup>22</sup> oder das Zeitintervall (< 6 Monate) zwischen den Schwangerschaften<sup>23-25</sup>.
- Die antepartale Blutung<sup>26,27</sup>, der frühe VBS sowie zervikale bzw. uterine Faktoren wie die Zervixinsuffizienz<sup>28</sup>, eine operativ veränderte Zervix, z. B. nach Konisation<sup>22</sup>, uterine Anomalien oder Myome.
- Fetale bzw. intrauterine Faktoren wie Mehrlinge<sup>2</sup>, fetale Anomalien<sup>16</sup> und Polyhydramnion<sup>22</sup>.
- Infektionen wie eine Chorioamnionitis, eine Bakteriurie, eine Parodontitis oder das Vorliegen einer bakteriellen Vaginose (BV)<sup>2,22</sup>.
- Demografische Faktoren: ein niedriger sozioökonomischer Status<sup>29-31</sup>, alleinerziehend, ein niedriger Bildungsstatus<sup>31</sup>, die Ethnizität<sup>2,5,6,16</sup> oder das maternale Alter (< 18 und > 35 Jahre)<sup>2,16,22</sup>.

- Faktoren des Lebensstils: Rauchen<sup>32-34</sup>, Drogenkonsum, Stress<sup>2</sup> oder körperliche Gewalt.<sup>22</sup>
- Unzureichende Schwangerschaftsbetreuung, der BMI ( $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  und  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) vor Schwangerschaftseintritt<sup>35-37</sup> oder die Höhe der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft.<sup>22</sup>

Trotz allem kann es auch bei asymptomatischen Niedrigrisikoschwangeren zu spontanen Frühgeburtsbestrebungen kommen, deren Kausalität nur schwer zu eruieren ist.<sup>22</sup>

### 1.1.5. Pathogenese

Als die vier wichtigsten Mechanismen in der Genese der spontanen Frühgeburt werden die vorzeitige Aktivierung der maternal-fetalen *hypothalamic-pituitary-adrenal*-Achse (HPA-Achse), Infektionen, die deziduale Hämorrhagie und die uterine Überdehnung angesehen.<sup>7,38,39</sup> Dabei sind die molekularbiologischen und biochemischen Vorgänge ähnlich, wie sie auch bei einer Geburt am Termin zu finden sind (Erhöhung der uterinen Kontraktilität, Zervixreifung und -verkürzung sowie Ruptur der Membranen des Chorioamnions), nur werden diese durch die verschiedenen Faktoren wesentlich eher ausgelöst.<sup>40</sup>

#### 1.1.5.1. Maternaler Stress

Durch maternalen Stress (psychisch und physisch) kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von Cortisol aus der Nebennierenrinde. Der erhöhte Cortisol-Spiegel im Blut wirkt, ausgehend vom hypothalamischen Corticotropin-releasing Hormon (CRH) über das hypophysäre Adrenocorticotrope Hormon (ACTH), inhibitorisch auf seinen eigenen Regelkreis (negative Rückkopplung); andernfalls stimulierend auf Zellen des Trophoblasten, des Chorio-Amnions und der Dezidua, was zu einer drastischen Erhöhung der hiesigen, plazentaren CRH-Expression und -Sekretion führt. CRH veranlasst u. a. eine forcierte Prostaglandin-Produktion in den o. g. Zellen. Dabei wirken v. a.  $\text{PGE}_2$  und  $\text{PGF}_{2\alpha}$  direkt kontraktionsfördernd und führen zur Produktion von Proteasen des Genitaltraktes wie Matrix-Metalloproteasen (MMP).<sup>39</sup> Ein Zusammenspiel von Prostaglandinen mit der Progesteron-Rezeptor-Ratio (PR-A zu PR-B) wird diskutiert.<sup>40</sup> Die vermehrte Prostaglandin-Produktion veranlasst eine weitere plazentare CRH-Ausschüttung (zweites positives Feedback). CRH fördert die lokale Synthese von Oxytocin-Rezeptoren und damit die kontraktile Wirkung von Oxytocin am Uterus (Sensibilisierung). Auch andere Stresshormone wie Noradrenalin, Angiotensin II, Vasopressin und Acetylcholin fördern die plazentare CRH-Sekretion.<sup>27</sup> Gemeinsame Endstrecke ist die Erhöhung der uterinen Kontraktionsbereitschaft. Diese setzt sich auf die Cx fort und wird auf nervalem Weg als Reiz

zum Hypothalamus weitergeleitet. Dadurch wird die Oxytocin-Ausschüttung aus dem Hypophysenhinterlappen angeregt, was wiederum zu vorzeitigen Wehen führt.<sup>38</sup>

#### 1.1.5.2. Fetaler Stress

Durch eine verminderte uterine bzw. umbilikale Perfusion führt ein Sauerstoffmangel zu einem fetalen Stresszustand in utero.<sup>27</sup> Der Fetus reagiert mit einer vermehrten Cortisol-Ausschüttung, was zu einer Erhöhung des CRH-Spiegels und schließlich zu einer vermehrten placentaren Prostaglandin-Synthese führt.<sup>38</sup> Über eine Erhöhung der ACTH-Konzentration im fetalen Blut kommt es zu einer Freisetzung von Prostaglandinen und von placentarem Östrogen, was die Oxidation von Cortisol zu Cortison zur Folge hat und wodurch die negative Feedbackkontrolle maternalen Cortisols auf die fetale HPA-Achse aufgehoben wird.<sup>38</sup> Die gebildeten Östrogene (Östradiol, Östron und Östriol) stimulieren die Bildung von kontraktionsfördernden Proteinen im Myometrium wie *gap junctions*, Oxytocin- und Prostaglandin-Rezeptoren sowie Enzymen wie die *myosin-light-chain-kinase* (MLCK) oder Calmodulin.<sup>38</sup> Eine Aktivierung des Myometriums ist die Folge.

#### 1.1.5.3. Infektion

25–40 % aller Frühgeburten werden durch eine Infektion hervorgerufen, insbesondere durch die ascendierende bakterielle Genitalinfektion nebst den systemischen bakteriellen Infektionen wie der asymptomatischen Bakteriurie, Pneumonie, Pyelonephritis, Appendizitis oder Parodontitis.<sup>2</sup> Bakterielle Erreger wie *Ureaplasma urealyticum*, Gruppe-B-Streptokokken, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* oder *Trichomonas vaginalis* setzen u. a. Endotoxine frei, welche direkt durch eine Freisetzung von Prostaglandin, Endothelin und CRH aus Dezidua-, Chorion- und Amnionzellen wehenfördernd sind.<sup>38</sup> Durch die körpereigene Immunabwehr und Erkennung über *toll-like receptors* werden proinflammatorische Chemokine und Zytokine (Interleukin-1, -6 und -8 sowie Tumornekrosefaktor) freigesetzt.<sup>40</sup> Diese stimulieren die Expression von Enzymen der Prostaglandin-Synthese. Außerdem wird die Sekretion von Kollagenasen an Chorion- und Deziduazellen sowie die Freisetzung von Elastase aus eingewanderten Granulozyten induziert, was den Abbau von Extrazellulärmatrix am unteren Uterinsegment zur Folge hat. Die Konsistenz des Gewebes wird hierdurch deutlich vermindert, wodurch sich der Muttermund (MM) bei zunehmenden Wehen öffnen kann. Eine Aszension pathogener Keime über die zervikale Barriere führt zu einer sukzessiven dezidualen und chorioamnionalen Infektion mit konsekutiver Keimbesiedlung des Fruchtwassers sowie frühem VBS.<sup>27</sup> Bei einer systemischen Infektion werden passagere Bakteriämien als Auslöser einer

inflammatorischen Reaktion angesehen, welche die Kaskade geburtsauslösender Wehen vorzeitig in Gang setzt.<sup>38</sup> Im Rahmen einer viralen Infektion kann die Schleimhautimmunität des unteren Genitaltrakts verändert werden, wodurch es zu einer Prädisposition für aufsteigende bakterielle Infektionen kommt.<sup>7,38,40</sup>

#### 1.1.5.4. Deziduale Hämorrhagie

Ein Blutungsereignis ist ursächlich für 10 % aller Frühgeburten.<sup>26</sup> Die Blutung entstammt in den meisten Fällen aus der Decidua basalis in Form einer vorzeitigen Plazentalösung oder aus der Decidua parietalis manifest durch ein retrochoriales Hämatom, selten aus einem blutenden Zervix-Polypen. Das Auftreten einer Frühgeburt nach einer vaginalen Blutung im ersten bzw. in mehr als einem Trimester wird mit einem zwei- bzw. siebenfach erhöhten Risiko angegeben.<sup>26,27</sup> Bei einer dezidualen Blutung wird Thrombin kaskadenartig über an Deziduazellen membranständigen *tissue factor* generiert.<sup>26,40</sup> Neben seinen hämostasiologischen Eigenschaften bindet Thrombin direkt an deziduale Protease-aktivierende Rezeptoren, welche u. a. die Expression von MMP regulieren.<sup>26,41</sup> Indirekt geschieht dies auch durch eine blutungsbedingte erhöhte Aktivität von Neutrophilen.<sup>26</sup> Folglich kommt es zu einer enzymatischen Zersetzung der extrazellulären Matrix der Eihäute.<sup>41</sup> Beide Mechanismen führen u. a. zu einer uterinen Tonussteigerung und erhöhen das Frühgeburtsrisiko, v. a. infolge *preterm premature rupture of membranes* (PPROM).<sup>26,40</sup> Die blutungsbedingte lokale plazentare Ischämie scheint zusätzlich eine erhöhte CRH-Freisetzung zu induzieren.<sup>27</sup>

#### 1.1.5.5. Uterine Überdehnung

Bedingt durch den Dehnungsreiz des Myometriums, z. B. bei Mehrlingsschwangerschaften oder Polyhydramnion, kommt es zu einer Initiierung der Bildung von *gap junctions*, Prostaglandin- und Oxytocin-Rezeptoren sowie der Induktion von MLCK.<sup>7,40</sup> Außerdem kommt es zu einem zusätzlichen inflammatorischen Reiz, der eine vermehrte Ausschüttung von Zytokinen, PGE<sub>2</sub> und PGF<sub>2</sub> sowie Kollagenasen zur Folge hat.<sup>7,38</sup>

#### 1.1.6. Symptome und Diagnostik

Die ausführliche Anamnese kann bereits erste Hinweise auf mögliche Frühgeburtsrisiken ergeben. Hinweise auf eine drohende Frühgeburt können uterine Kontraktionen symptomatisch durch menstruationsähnliche Beschwerden, Rückenschmerzen, Druck- und Schweregefühl im Beckenbereich sowie neu aufgetretenes wässriges oder blutiges Vaginalsekret sein.<sup>7,14,42</sup> Im Folgenden wird auf die drei wichtigsten Hauptsymptome und deren Diagnostika eingegangen.

#### 1.1.6.1. Vorzeitige Wehen

Vorzeitige Wehen werden mittlerweile als ein Syndrom interpretiert, dem verschiedene Pathomechanismen zugrunde liegen.<sup>43</sup> Sie sind definiert als spontan auftretende, schmerzhaft und palpable, länger als 30 Sekunden dauernde Wehen mit einer Häufigkeit von mehr als drei Mal pro 30 Minuten vor 37+0 SSW. Diese können zu einer progressiven Belastung und Veränderung mit konsekutiver Verkürzung der Cx und/oder MM-Eröffnung führen.<sup>44</sup> Der Nachweis erfolgt mittels Tokometrie und kann ein klinisch fassbares Zeichen einer drohenden Frühgeburt sein.<sup>45</sup> Allerdings führen 80–90 % der Kontraktionen zu keiner zervikalen Veränderung und damit nicht zu einer Frühgeburt.<sup>31,39</sup> Somit ist die Unterscheidung zwischen physiologischen Kontraktionen und geburtseinleitenden Wehen klinisch nicht immer eindeutig. Das externe Tokogramm hilft, das subjektive Empfinden von Wehen zu objektivieren.

#### 1.1.6.2. Vorzeitige Zervixreifung

Zur Einschätzung des Frühgeburtsrisikos hat sich die transvaginale sonografische Zervixlängenmessung (TVUS) etabliert, da sie einer palpatorischen Beurteilung hinsichtlich der Genauigkeit überwiegt, von der Schwangeren als deutlich weniger unangenehm empfunden wird und eine objektive und reproduzierbare Methode darstellt.<sup>28,46,47</sup>

Die Zervixreifung als Voraussetzung für die Eröffnung des MM ist das Resultat einer Aktivierung extrazellulärer Matrixproteinasen. Die Degradation von Kollagen, die Zunahme von Hyaluronsäure sowie des Wassergehaltes sind die Folge und resultieren in einer Auflockerung des zervikalen Bindegewebes.<sup>43</sup> Durch den TVUS kann eine vorzeitige Zervixreifung diagnostiziert und dokumentiert werden, wobei v. a. Verlaufskontrollen Hinweise auf einen fortschreitenden Befund geben.

#### 1.1.6.3. Vorzeitiger Blasensprung

Der VBS ist eine Ruptur der Eihäute ohne Wehen unabhängig von der SSW. Vor 37+0 SSW wird er als früher VBS bzw. PPRM bezeichnet.<sup>6,48</sup> Anamnestisch berichtet die Schwangere zumeist über einen plötzlichen Flüssigkeitsabgang, der im Folgenden weiter besteht. Bei der SpekulumEinstellung kann der Nachweis abfließenden Fruchtwassers mittels pH-Bestimmung durch Lackmuspapier (Blaufärbung des Teststreifens bei einem pH von 7) oder durch auf einen Tupfer oder Vorlage aufgebrachte Nitrazinlösung (Blauverfärbung bei einem pH von 7,0–7,5) erfolgen. Des Weiteren kann beim VBS mikroskopisch ein Farnkrautphänomen als typische Kristallisierung des Fruchtwassers im luftgetrockneten Vaginalsekret zur Darstellung kommen. Mittels Schnelltestverfahren können die im Fruchtwasser vorhandenen Biomarker *insulin-like*

*growth factor-binding protein-1* (Actim<sup>®</sup> PROM) oder plazentares  $\alpha$ -Mikroglobulin-1 (AmniSure<sup>®</sup>) im Vaginalsekret nachgewiesen werden. Sonografisch kann sich ein Oligo- bzw. Anhydramnion zeigen. Auf eine digitale vaginale Untersuchung sollte bei der wehenfreien Patientin verzichtet werden.<sup>48</sup>

#### 1.1.7. Therapie vorzeitiger Wehen

Eine Therapie ist in Abhängigkeit der Symptome und der SSW indiziert. Sie dient der Verlängerung der Schwangerschaft möglichst um 48 Stunden zur fetalen Lungenreifeinduktion (LRI) mittels Glukokortikoiden, ggf. einer intrauterinen Verlegung in ein Perinatalzentrum (Level 1 oder 2) und damit verbunden v. a. der Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität.<sup>49</sup>

Zu den weiteren therapeutischen Maßnahmen können zählen:

- medikamentöse Hemmung der uterinen Kontraktilität (Tokolyse)<sup>43</sup>
- antibiotische Therapie einer lokalen oder systemischen Infektion<sup>43</sup>
- körperliche Belastungsreduktion und Herausnahme aus dem Alltag
- Progesteronsupplimentierung<sup>43,50</sup>
- Cerclage<sup>51</sup> oder Pessareinlage<sup>52</sup> bei Zervixinsuffizienz entsprechend der SSW

#### 1.1.8. Ökonomische Gesichtspunkte

Die Frühgeburt ist in Abhängigkeit des GA in 60–80 % der Fälle Ursache neonataler Mortalität und in bis zu 75 % verantwortlich für schwerwiegende dauerhafte Erkrankung.<sup>7,49</sup> Der beträchtliche Einsatz an medizinischen Ressourcen und die daraus resultierenden volkswirtschaftlichen Kosten, die mit der Versorgung von Frühgeborenen verbunden sind, sind nicht zu vernachlässigen. Schätzungsweise hat die Versorgung Frühgeborener zur Hälfte Anteil an den Hospitalisierungskosten von Säuglingen und bis zu einem Viertel Anteil an allen pädiatrischen Kosten.<sup>5</sup> Verglichen mit einer zeitgerechten Geburt entstehen durch eine Frühgeburt signifikant höhere Ausgaben durch eine höhere Sectiorate (> 50 % bei Frühgeborenen), postpartale Frühinterventionskosten, besondere Ausbildungskosten, Rehabilitation bei körperlicher Behinderung, lebenslange Betreuung und Unterstützung der Familie sowie letztlich Kosten einer verminderten Haushaltsproduktivität (aufgrund von Zerebralpareesen, geistiger Retardierung oder Hörbehinderung).<sup>7</sup> Laut einer Kostenschätzung von 2009 auf Grundlage von *diagnosis related groups* entsteht in Deutschland eine Kostendifferenz allein in den ersten postpartalen Tagen (ohne zusätzliche Kosten wie Arzneimittel,

Hebammenleistungen, Haushaltshilfen oder Life-time-Kosten) im Vergleich zwischen Früh- und Termingeborenen von mindestens 10.555 € pro Fall.<sup>53</sup>

## 1.2. Zervixlänge

### 1.2.1. Definition

Als Cervix uteri wird der drei bis vier Zentimeter lange kaudale Anteil des Uterus bezeichnet.<sup>28</sup> Im Gegensatz zu dem aus Muskel bestehenden Fundus uteri, wird die Cx hauptsächlich aus Bindegewebe gebildet, größtenteils aus kollagenen Fibrillen, Mukopolysacchariden und zu einem geringen Anteil aus elastischen Fasern.<sup>28,39</sup> Die Cx wird in die Portio supravaginalis, welche am Isthmus uteri beginnt, und in die zapfenförmig in die Scheide hineinragende Portio vaginalis unterteilt. Als Grenze zwischen Cavum uteri und Zervikalkanal gilt das Os internum bzw. der innere MM. Der äußere MM, das Os externum, befindet sich am Ende der Cx.<sup>39</sup> Der Zervikalkanal beschreibt den Abstand zwischen äußerem und innerem MM (s. Abb. 3).

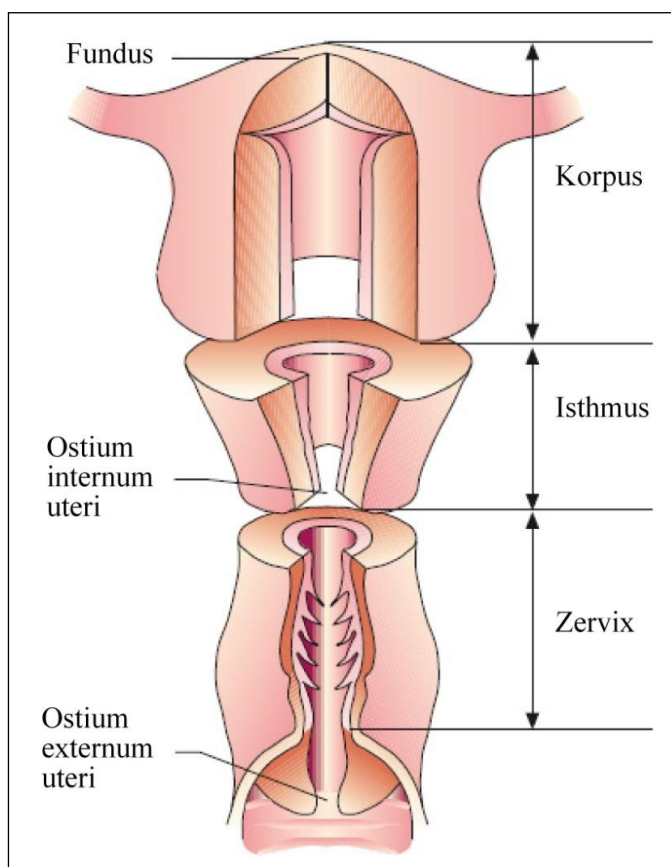


Abb. 3: Modifizierte Darstellung der Segmente des Uterus.<sup>1</sup>

### 1.2.2. Sonografische Zervixlängenmessung

Der vaginale Zugang ermöglicht unter Ausnutzung der physikalischen Gegebenheiten eine deutlich verbesserte Darstellung des inneren weiblichen Genitals im Vergleich zur transabdominalen Darstellung, indem mit dem Schallkopf ein lückenloses Herankommen an das zu untersuchende Organ möglich ist (s. Abb. 4). Mit Frequenzen zwischen 5,0 MHz und 7,5 MHz lassen Transvaginalsonden ein höheres Auflösungsvermögen zu.<sup>39</sup> Durch die hohe Reproduzierbarkeit gilt der TVUS als Goldstandard hinsichtlich der Beurteilung der Cx.<sup>54,55</sup> Technisch einfach, unterliegt der TVUS einer Variabilität innerhalb eines bzw. mehrerer Untersucher von 4–10 % bzw. 5 % oder 3,5 mm bzw. 4,2 mm.<sup>56,57</sup>

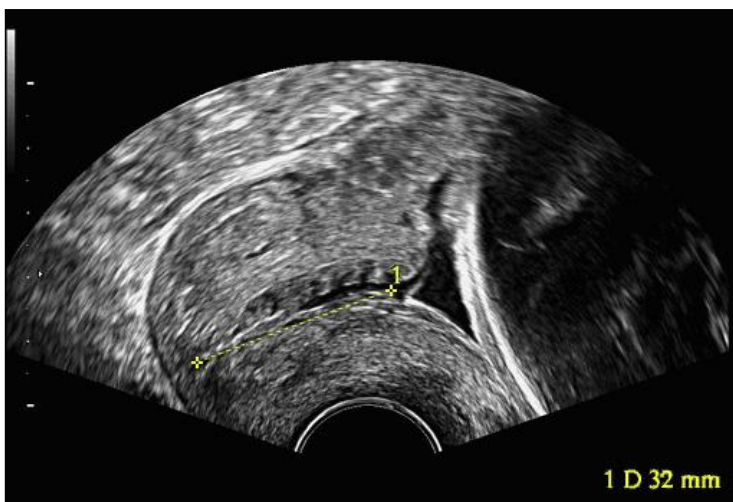


Abb. 4: Darstellung der Zervix im TVUS.

### 1.2.3. Zervixlänge als Prädiktor der Frühgeburt

Bei prämenopausalen Nicht-Schwangeren beträgt die durchschnittliche Cx zwischen 31 mm und 38 mm.<sup>58</sup> Die mediane Cx (50. Perzentile) beträgt vor 22+0 SSW 40 mm, zwischen 22 SSW und 32 SSW 35 mm und nach 32+0 SSW 30 mm.<sup>28</sup> Während der Schwangerschaft kommt es vier bis acht Wochen vor der Geburt physiologisch zu einer Aufweichung bzw. Auflockerung des Gewebes mit einer dem Verlauf einer Glockenkurve folgenden Verkürzung der Cx.<sup>28,58</sup> Dieser Prozess, der als sogenannte Trichterbildung (*funneling*) bezeichnet wird, beginnt zunächst am inneren MM und setzt sich weiter bis zum äußeren MM fort.<sup>28</sup> Eine Trichterbildung wird mit dem Auftreten einer Frühgeburt verbunden, zeigt isoliert betrachtet jedoch nur eine geringe Signifikanz.<sup>43,59</sup> Die Länge der geschlossenen Anteile der Cx bleibt die wichtigste Variable.<sup>46,59,60</sup> Dabei besteht eine inverse Proportionalität zwischen der Cx und der Inzidenz einer Frühgeburt.<sup>61</sup> Je kürzer die Cx und je geringer die SSW, desto höher ist das Risiko für eine Frühgeburt.<sup>62</sup> Eine verkürzte Cx ist mit einem verkürzten Intervall bis zur Geburt assoziiert.<sup>62</sup>



Eine Cx > 30 mm hat einen negativen prädiktiven Wert (NPW) von 100 % bzgl. einer vorzeitigen Geburt zwischen 34 und 37 vollendeten SSW; im Gegensatz dazu einen gepoolten positiven prädiktiven Wert (PPW) von 70 % bei einer vorzeitigen Zervixreifung von 20 mm bzgl. einer Frühgeburt < 37+0 SSW.<sup>62</sup>

Eine Cx von 25 mm repräsentiert die zehnte Perzentile zwischen 20+0 SSW und 28+0 SSW.<sup>20</sup> Das Risiko einer Geburt vor 35+0 SSW ist bei Schwangeren mit einem hohen Frühgeburtsrisiko und einer Cx < 25 mm bis zu 4,5-fach erhöht.<sup>28,58</sup> Andere Studien postulieren einen besseren *Cut-off* von 15 mm bei Einlingsschwangerschaften ohne weitere Risikofaktoren.<sup>63</sup> Zu einer Geburt innerhalb der nächsten sieben Tage nach Präsentation kam es bei 48,6 % mit einer Cx < 15 mm, im Vergleich dazu bei 1,2 % mit einer Cx  $\geq$  15 mm.<sup>4</sup> Da die Mehrheit der Patientinnen mit einer Cx zwischen 15 mm und 25 mm allerdings nicht vorzeitig gebären wird, scheint die Cx allein für die Vorhersage einer Frühgeburt nicht ausreichend zu sein.<sup>58</sup> Eine bessere Aussagekraft kann durch die Kombination von Zervixlängenmessung und fFN erreicht werden.<sup>58</sup>

### **1.3. Fetales Fibronektin**

#### **1.3.1. Definition**

Fibronektine sind multifunktionale Plasma- und Matrixproteine. Plasma-Fibronektin stabilisiert den onkotischen Druck, ist an der Blutgerinnung, Wundheilung sowie der bakteriellen Opsonisierung beteiligt.<sup>64,65</sup> fFN (Molekulargewicht: 440.000 Dalton), als eine Subform der ubiquitär im menschlichen Körper vorkommenden Fibronektine, ist ein komplexes Glykoprotein, das im Fruchtwasser und in den Zonen zwischen Chorion und Dezidua zu finden ist.<sup>59,63</sup> Erstbeschrieben im Jahr 1985 von Matsuura und Hakomori<sup>66</sup> konnten nachfolgende immunhistochemische Studien an Plazenten zeigen, dass fFN ein Syntheseprodukt extravillöser chorionischer Trophoblasten ist, die die Peripherie der Fruchtblase abdecken und sich somit an die mütterliche Dezidua heften. fFN dient damit als adhäsives Protein dem Erhalt der chorio-dezidualen Verbindung und somit des Kontakts zwischen Uterus und Plazenta (s. Abb. 5).<sup>67,68</sup>

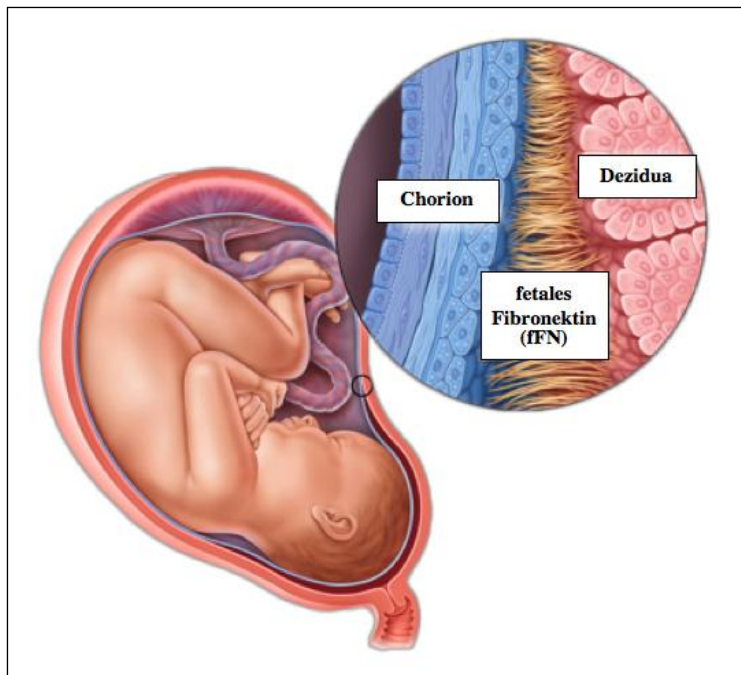


Abb. 5: Modifizierte Darstellung der chorio-dezidualen Einheit mit fFN als Bindeprotein.<sup>ii</sup>

### 1.3.2. Testung auf fetales Fibronektin

fFN kann von den anderen Fibronektinen durch das Vorhandensein eines Strukturunterschiedes im Molekül differenziert werden. Diese definierende Region, die sogenannte onkofetale Domäne (III-CS), besteht aus einem  $\alpha$ -N-Acetylgalaktosamin verbunden mit einem Threonin-Rest.<sup>65</sup> Die Entwicklung eines monoklonalen Antikörpers (FDC-6) ermöglicht eine selektive Detektion dieser Domäne und somit die Differenzierung zwischen fetalem und adultem Fibronektin.<sup>66</sup> Der fFN-Test wird angewendet, indem ein Abstrich aus dem posterioren Fornix der Vagina während der SpekulumEinstellung entnommen wird.<sup>67</sup> Für die Determination von fFN im Scheidensekret sind aktuell drei verschiedene Testsysteme etabliert: ein Festphasen-*Enzyme-linked immunosorbent assay* (spektrophotometrische Messung), ein *Rapid fFN*-Test für das *TLiQ*<sup>®</sup>-System (immunchromatografischer *lateral-flow*-Festphasen *assay*) und ein *QuikCheck* fFN-Test (Festphasen-Immunoassay unter Verwendung von Immunogoldkonjugaten).

### 1.3.3. Fetales Fibronektin als Prädiktor der Frühgeburt

Seit der ersten Veröffentlichung von Lockwood et al., 1991, sind eine Reihe an Studien durchgeführt worden, um die Beziehung von fFN und dem Auftreten einer Frühgeburt zu eruieren.<sup>69</sup> Dabei zeigte sich, dass sich die Konzentration von fFN im Scheidensekret im Verlauf der Schwangerschaft stark verändert. So finden sich im Fruchtwasser sehr hohe Konzentrationen von bis zu 100.000 ng/ml im zweiten Trimester und bis zu 30.000 ng/ml am Termin (s. Abb. 6).

Im Vergleich dazu ist die Konzentration von fFN im Blut nur ein Fünftel derer, die man im Fruchtwasser findet. Im Urin ist fFN überhaupt nicht vorhanden.<sup>9</sup>

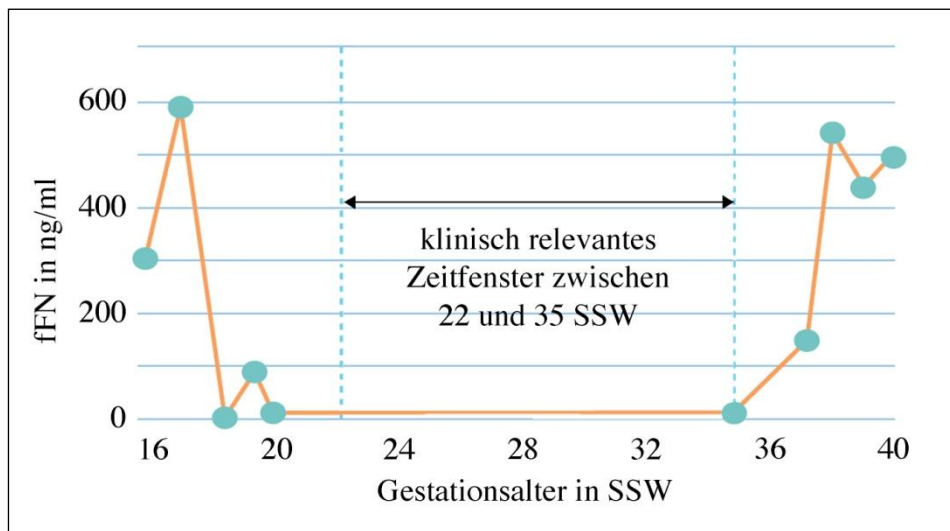


Abb. 6: Modifizierte Darstellung des Gehalts von fFN im Vaginalsekret im Verlauf einer normalen Schwangerschaft.<sup>iii</sup>

Vor der 17. SSW und ab der 38. SSW lässt sich fFN vermehrt im Vaginalsekret nachweisen. Die Präsenz von fFN während der ersten Hälfte der Schwangerschaft ist noch nicht gänzlich geklärt, könnte aber durch die bis zur 20. SSW noch nicht vollständig abgedichtete Fruchthöhle erklärt werden.<sup>45,70</sup> Hingegen können die zum Ende der Schwangerschaft im Rahmen der Geburtsvorbereitung physiologisch wirkenden desintegrativen Kräfte im Bereich der Eihäute und Plazentahaftfläche als Ursache für das Vorkommen von fFN in der Vagina angesehen werden.<sup>45</sup> Zwischen 22+0 SSW und 34+6 SSW finden sich bei einer normalen Schwangerschaft nur sehr geringe Konzentrationen im zerviko-vaginalen Sekret (Nachweisgrenze unter 50 ng/ml).<sup>67</sup> Findet sich in diesem Zeitraum eine höhere Konzentration ( $\geq 50$  ng/ml), geht man von einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt aus.<sup>9,67</sup>

Es wird angenommen, dass u. a. vorzeitige Wehen zu einer Separation von Chorion und Dezidua führen, wodurch fFN aus der Übergangszone freigesetzt wird und vermehrt in das zerviko-vaginale Sekret gelangt.<sup>65</sup> Auch infolge inflammatorischer Prozesse, bspw. durch aufsteigende bakterielle Infektionen, die gleichermaßen den Zusammenhalt der chorio-dezidualen Einheit stören, kann fFN positiv detektiert werden.<sup>71,72</sup> Andererseits zeigt die alleinige Präsenz von fFN ( $\geq 50$  ng/ml) im Vaginalfluid nicht notwendigerweise das erhöhte Risiko für eine drohende Frühgeburt an (PPW bei asymptomatischen Schwangeren 15–25 %, bei symptomatischen Schwangeren 40 %). Bei Abwesenheit von fFN ( $< 50$  ng/ml) kann eine Frühgeburt in bis zu 97–99 % (NPW) innerhalb der nächsten sieben bis 14 Tage ausgeschlossen werden.<sup>64</sup> Da die Stärke

des fFN-Tests in seinem hohen NPW liegt, kann ein negatives Testergebnis in Kombination mit dem Ausschluss anderer Risikofaktoren, wie einem frühen VBS, Anzeichen einer intrauterinen Infektion, einer vorzeitigen Plazentalösung und einer Progression der Zervixverkürzung oder Wehen zur weiteren Therapieentscheidung herangezogen werden. Der PPW von fFN wird in den meisten Populationen mit 30 % angegeben und ist damit höher als der anderer klinischer Bewertungssysteme wie Risiko-Scores, Tokometrie, digitale Zervixlängenmessung oder anderer biochemischer Marker wie die Bestimmung von Östriol im Speichel oder Interleukin-6 im Zervixsekret.<sup>73</sup> Aufgrund einer erhöhten Rate an falsch-positiven Testergebnissen ist fFN u. a. jedoch kein guter alleiniger Marker zur Frühgeburtsprädiktion.

#### **1.4. Zielsetzung der Arbeit**

Die Ermittlung des GA der Schwangeren zur Geburt und damit verbunden die Frühgeburtenrate < 37+0 SSW und < 34+0 SSW im Kollektiv waren die primären Endpunkte der vorliegenden Studie. Dabei lag der Fokus auf der Evaluierung des Frühgeburtsrisikos in Abhängigkeit von der Cx und vom fFN-Status. Wir untersuchten die Wertigkeit der Prädiktion einer drohenden Frühgeburt durch die transvaginale Zervixlängenmessung (TVUS) und den qualitativen fFN-Test (*Full Term*<sup>®</sup>, *Hologic*), jeweils als alleinige Parameter, und v. a. durch die Kombination beider Methoden. Das wichtigste Behandlungsziel bei Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen vor 34+0 SSW ist die Verlängerung der Schwangerschaft um mindestens 48 Stunden zur Durchführung der LRI beim Fetus mittels Betamethason i. m. (2 x 12 mg im Abstand von 24 Stunden) mit nachweislich signifikanter Reduktion der perinatalen Mortalität und ggf. auch Morbidität.<sup>43</sup> Dieses kann mittels medikamentöser Tokolyse unterstützt werden. Die von uns dargestellten Zeitintervalle von sieben und 14 Tagen sind daher in der Vorhersage als entscheidende Zeitfenster für eine risikoadaptierte Behandlung anzusehen.<sup>74</sup> Die korrekte Identifikation von Schwangeren, die vorzeitig gebären werden, gehört zu den Herausforderungen in der Geburtshilfe. Mithilfe unserer Studienergebnisse soll geklärt werden, ob eine verbesserte Einschätzung des Frühgeburtsrisikos durch zusätzliche prognostische Informationen zur bisher etablierten Zervixlängenmessung mittels des fFN-Status möglich ist. Es soll erörtert werden, ob hierdurch Risikogruppen klassifiziert und somit therapeutische Richtlinien objektiviert werden können. Schwangere mit einem niedrigen Frühgeburtsrisiko könnten demnach einer ambulanten Versorgung zugeführt und folglich kostenintensive und potenziell gefährliche Therapien vermieden werden. Hingegen könnte durch eine verbesserte Identifizierung des Hochrisikokollektivs zukünftig ein gezielteres Risikomanagement, wie die rechtzeitige Gabe von Glukokortikoiden zur LRI, erfolgen.

## **2. Methoden**

### **2.1. Studiendesign und Datenverarbeitung**

Die doppelblinde, prospektive Kohortenstudie wurde mit dem Ziel der Evaluation des relativen Risikos einer Frühgeburt in Abhängigkeit von der Cx und vom fFN-Test (TLiQ<sup>®</sup>-System) durchgeführt. Weder Patientinnen noch behandelnden Ärzten/Ärztinnen wurde das Testergebnis mitgeteilt, wodurch eine Beeinflussung der standardmäßigen Therapie verhindert werden sollte. Eine Auswertung des fFN-Testergebnisses erfolgte postpartal. Die Daten der Schwangeren wurden durch die Vergabe von Codenummern in verschlüsselter Form (Pseudonymisierung der Daten) verarbeitet und gespeichert. Es kamen u. a. anthropometrische und demografische Daten zur Verwendung und wurden tabellarisch gesammelt. Zur statistischen Weiterverarbeitung erfolgte bei einigen Variablen eine Umkodierung (dichotom oder ordinalskaliert) entsprechend ihrer Ausprägung.

### **2.2. Patientinnen-Kollektiv**

Die klinische Studie fand im Zeitraum von Januar 2007 bis August 2013 an den Level 1 Perinatalzentren der Charité, Campus Virchow-Klinikum und Campus Mitte, sowie des Vivantes Klinikums Neukölln in Berlin statt. Eingeschlossen wurden alle symptomatischen Schwangeren, die mit Verdacht auf vorzeitige Wehen vorstellig waren und nach ausführlicher Aufklärung unter Abgabe einer schriftlichen Erklärung freiwillig in die Studienteilnahme eingewilligt haben. Keine der Patientinnen erfuhr durch die Studienteilnahme Vor- oder Nachteile in der klinikspezifischen allseits leitliniengerechten Behandlung.

### **2.3. Einschlusskriterien**

Zum Studieneinschluss mussten folgende Kriterien der Schwangeren erfüllt sein:

- GA: 22+0 SSW–33+6 SSW
- vorzeitige Wehen:
  - regelmäßige Kontraktionen
  - 4/20 Minuten oder 8/1 Stunde<sup>44,64,75</sup>
- Einlingsschwangerschaft
- Alter  $\geq$  18 Jahre

#### **2.4. Ausschlusskriterien**

Patientinnen mit nachfolgenden Kriterien wurden ausgeschlossen:

- früher VBS (Nachweis mittels *Actim*<sup>®</sup> *PROM* oder *AmniSure*<sup>®</sup>)
- Geschlechtsverkehr, TVUS oder eine vaginale Untersuchung innerhalb der letzten 24 Stunden
- Mehrlingsschwangerschaft
- Cerclage
- Placenta praevia
- vaginale Blutung
- Hydramnion

#### **2.5. Aufnahmeuntersuchung**

Bei der Vorstellung der Schwangeren mit dem Verdacht auf vorzeitige Wehen wurden neben der Erhebung der Anamnese folgende klinische Untersuchungen veranlasst:

- CTG zur objektiven Registrierung der Wehen
- SpekulumEinstellung zur Bestimmung des vaginalen pH-Wertes, zur Entnahme eines zervikalen und vaginalen mikrobiologischen Abstriches und zur Durchführung des fFN-Tests
- TVUS zur Zervixlängenmessung
- Transabdominaler Ultraschall (TAUS) zur Bestimmung von fetaler Biometrie, fetaler Lage, des biophysikalischen Profils und der Fruchtwassermenge sowie zur Durchführung einer uterinen und umbilikalen Doppler-Sonografie
- Körpertemperatur-Messung, Kontrolle des laborchemischen Blutbildes und des C-reaktiven Proteins sowie des Urin-Status zum Ausschluss einer Infektion

#### **2.6. Patientinnen-Anamnese**

Die Erfassung der Daten der Schwangeren erfolgte im Zeitraum vom Studieneinschluss bis zur Geburt. Zur Aufnahme wurde ein standardisierter Anamnesebogen ausgefüllt, welcher eine vergleichbare Dokumentation der Anamnese und klinischen Symptome aller Schwangeren zulässt. Folgende Parameter konnten so erfasst werden: Alter, Graviditäts- und Paritätsstatus, aktuelle SSW, erster Tag der letzten Regel, Entbindungstermin (errechnet sowie korrigiert nach Ultraschall via Scheitel-Steiß-Länge) und Ergebnis eines stattgehabten Ersttrimester- und Fehlbildungsscreenings, Größe und Gewicht vor Gravidität zur Bestimmung des Body-Mass-Index (BMI), beruflicher und familiärer Status als Teil des sozioökonomischen Status, die

vollständige geburtshilfliche Anamnese unter Angabe vorheriger Schwangerschaften mit Verlauf und Geburten sowie stattgehabte Aborte und Abruptiones. Die Eigenanamnese unter Berücksichtigung von Nikotin- und Alkoholkonsum, Voroperationen, Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme war ebenso ein Teil wie der bisherige Schwangerschaftsverlauf (Blutungen, stationäre Aufenthalte oder sonstige Besonderheiten). Symptome wie Bauch- oder Rückenschmerzen und Ziehen im Unterbauch, der Nachweis von Wehen im Tokogramm, eine stattgehabte LRI oder Tokolyse, die Blutwerte, die Abstrichergebnisse und Urinbefunde sowie die Auswertung eines durchgeführten oralen Glukosetoleranztestes wurden dokumentiert.

### **2.7. Transvaginale sonografische Zervixlängenmessung**

Die Bestimmung der Cx erfolgte durch einen TVUS bei der Schwangeren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Aufnahmeuntersuchung) nach standardisiertem Vorgehen. Die Untersuchung wurde von erfahrenen Ärzten/Ärztinnen der beiden Geburtskliniken durchgeführt. Hierbei wird der mit Gel benetzte und einem Kondom überzogene Schallkopf einer 6,5 MHz-Vaginalsonde bei entleerter Blase und ohne Kompression direkt an der Portio im Bereich des hinteren Scheidengewölbes positioniert.<sup>46,58</sup> Dabei sollte die Cx ca. 50–75% des Bildes einnehmen.<sup>43</sup> Ist der Druck des Schallkopfes auf die Cx zu groß, kann sich die Cx länger darstellen als sie tatsächlich ist.<sup>28,56</sup> Gleichmaßen ist dies bei einer vollen Harnblase der Fall. Nicht nur, dass die Untersuchung dann für die Patientin unangenehmer ist, auch das vordere und hintere untere Uterinsegment wird dabei zusammengedrückt, sodass die Cx länger erscheint.<sup>28</sup> In der mittleren Sagittalebene werden die drei Orientierungspunkte, nämlich der innere MM, der Endozervikal-Kanal und der äußere MM identifiziert, um so in der *brightness modulation*-Darstellung (B-Bild) die echodichte, endozervikale Mukosa darstellen zu können. Dabei sollte das Verhältnis von vorderer zu hinterer Muttermundslippe eins zu eins betragen (s. Abb. 7).<sup>39,46,58</sup>

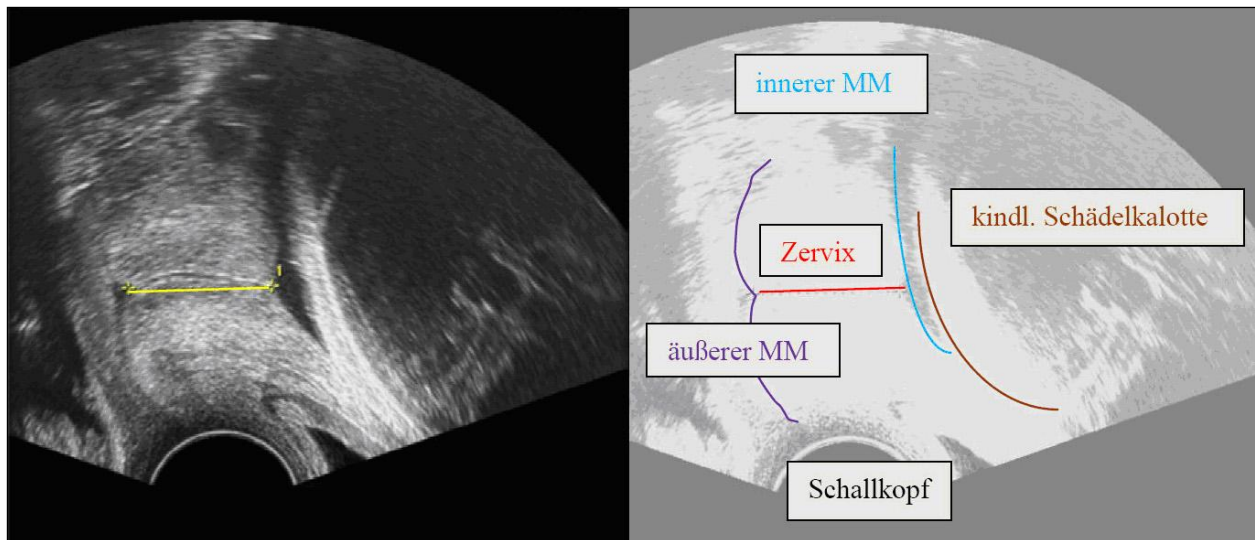


Abb. 7: Transvaginale sonografische Darstellung der Zervix.

Nach drei Messungen innerhalb von fünf Minuten wurde definitionsgemäß die kürzeste Cx evaluiert.<sup>28,55</sup> In dieser Zeit kann gleichermaßen beobachtet werden, ob uterine Kontraktionen auftreten und diese zu einer Verkürzung der Cx führen.

Unter Zuhilfenahme des Valsalva-Manövers (forcierte Expiration bei geschlossenem Mund und geschlossener Nase sowie gleichzeitigem Einsatz der Bauchpresse) kann die Untersuchung ergänzt werden, da hierdurch der Druck auf die Cx steigt und die sogenannte dynamische bzw. funktionelle Cx zur Darstellung kommt.<sup>39,46</sup>

## 2.8. Fetaler Fibronektin-Test

Bei jeder Schwangeren wurde zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses während der SpekulumEinstellung ein Abstrich aus dem hinteren Scheidengewölbe gewonnen, um so den Gehalt an fFN im zerviko-vaginalen Sekret bestimmen zu können. Dazu wurde ein steriles Polyester-Watte-Stäbchen (*Dacron*<sup>TM</sup>) ca. zehn Sekunden mit einer leicht rotierenden Bewegung im posterioren Fornix der Vagina mit Scheidensekret benetzt und daraufhin in ein steriles Röhrchen mit Pufferlösung überführt. Die Probe wurde anschließend bei -30°C tiefgefroren.

Anhand des *Full Term TLiQ*<sup>®</sup>-Systems (*Hologic*<sup>®</sup> Inc., Marlborough, MA, USA, [www.hologic.com](http://www.hologic.com)), einem automatisierten Test auf Basis einer Testkassette, konnte so der Gehalt an fFN qualitativ gemessen werden. Dabei stellt die *Rapid fFN Cassette* einen immunchromatografischen *lateral flow-Festphasen-assay* dar.

Bei der Testung auf fFN wird die zerviko-vaginale Probe nach Entnahme zunächst in einem Puffer extrahiert. Zur Auswertung werden anschließend 200 µl der Probenmenge mittels einer Pipettierhilfe entnommen und in die Vertiefung der *Rapid fFN Cassette* eingebracht. Während



der elektronischen Analyse fließt die zerviko-vaginale Probe von einer absorbierenden Fläche mittels Kapillarkwirkung über eine Nitrozellulose-Membran durch eine Reaktionszone, die mit an blauen Mikrosphären konjugierten monoklonalen anti-fFN-Maus-Antikörpern bestückt ist. Durch den Fluss der Probe wird das in der Membran eingebettete Konjugat mobilisiert. Danach fließt die Probe durch einen Bereich mit polyklonalen anti-Human-Fibronectin-Antikörpern (der Ziege entstammend), welcher die Fibronectin-Konjugat-Komplexe bindet. Der Rest der Probe fließt anschließend durch einen Bereich mit polyklonalen anti-Maus-IgG-Ziegenantikörpern, die wiederum die nicht gebundenen Fibronectin-Konjugat-Komplexe binden und somit die Kontrolllinie erzeugt wird. Nach 20 Minuten Reaktionszeit werden die Stärken der Test- und Kontrolllinie mittels des *TLiQ<sup>®</sup>-Analyser* interpretiert. Dieser ermittelt eines der drei möglichen Testergebnisse: bei einem Gehalt von fFN < 50 ng/ml ist das Ergebnis als negativ, bei  $\geq 50$  ng/ml als positiv und bei einem fälschlichen Test als ungültig anzusehen.<sup>71</sup>

Diese Untergrenze von 50 ng/ml wurde anhand einer Multicenterstudie an 117 symptomatischen Frauen evaluiert, wobei dieser Wert unter Verwendung von *receiver operating characteristic* (ROC) festgelegt wurde.<sup>76</sup> Dabei sind bei einem *Cut-off* von 50 ng/ml die Sensitivität (Sens.) und Spezifität (Spez.) bzgl. des Zusammenhangs zwischen fFN und dem Auftreten einer Frühgeburt am größten.<sup>76</sup> Auch in Folge- sowie Laborstudien konnte die Untergrenze von 50 ng/ml als äquivalentes Optimum bestätigt werden.<sup>75-78</sup>

## **2.9. Therapiestandard bei drohender Frühgeburt**

Entsprechend der im Zeitraum der Patientinnenrekrutierung etablierten Standardtherapie erfolgte eine symptom- und ultraschallabhängige Behandlung der Schwangeren. Bei einer Cx  $\leq 25$  mm erfolgte die stationäre Aufnahme und Überwachung der Patientin, wobei individuell über die Notwendigkeit einer medikamentösen Intervention zur Tokolyse (oral oder intravenös) und LRI entschieden wurde. Entsprechend einer Cx > 25 mm konnte eine Entlassung der Patientin in die ambulante Weiterbetreuung erfolgen. Konnte anhand der Blut-, Urin- und Abstrichbefunde eine Infektion nachgewiesen werden, erfolgte eine Erreger-adaptierte antibiotische bzw. antimykotische Therapie. Bei vorliegender Zervixinsuffizienz erfolgte abhängig vom GA die Indikation und Durchführung einer Zervixcerclage oder Pessareinlage zur Stabilisierung und mechanischem Verschluss des Zervikalkanals.

### **2.10. Erfassung der Geburtsdaten**

Die Auswertung der Daten konnte nach der Geburt abgeschlossen werden. Die Erfassung der Geburtsdaten erfolgte über die Kreissaaldokumentation mittels Geburtenbuch sowie über die hausintern genutzten Computerprogramme KIM-PDM (Version 5.10.0.8) bzw. nexus/dis (Version 6.7.1.0) und Orbis (Version 08.04.23.04 HF2). Bei einer Geburt in einer anderen Einrichtung wurden die fehlenden Daten über ein telefonisches Gespräch mit der Studienteilnehmerin vervollständigt.

### **2.11. Ethikkommission**

Zur Durchführung der klinischen Studie „Wertigkeit der Kombination von Zervixlängenmessung und fetalem Fibronektin zur Prädiktion einer drohenden Frühgeburt“ wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin ein Ethikantrag gestellt. Die Antragsnummer EA 2/007/08 wurde seitens der Ethikkommission mit einem positiven Bescheid angenommen.

### **2.12. Statistische Verfahren**

Die statistische Aufarbeitung und Auswertung sowie die grafische Darstellung der Daten erfolgte mittels der Computerprogramme *Microsoft® Office Excel 2007* (Version 12.0.4518.1014) sowie *IBM® SPSS Statistics* (Version 21.0.0.0) für *Windows®*. Dabei kamen folgende statistische Werte und Testverfahren zur Anwendung:

In der Kollektivbeschreibung wurden die Dispersionsmaße Minimum (Min.) und Maximum (Max.) sowie der Median ( $m$ ) als Lageparameter genutzt. Als Maß für die Streuung der Verteilung wurden Perzentilen angegeben. Die Häufigkeit einer Variablen wurde absolut in Zahl ( $n$ ) und in Prozent (%) dargestellt. Unterschiede zwischen den Patientinnen-Gruppen wurden mittels Kendalls Tau  $b$  ( $\tau_b$ ) für ordinalskalierte Daten oder Chi-Quadrat ( $\chi^2$ )-Test für nominalskalierte Daten analysiert.

Mithilfe von Häufigkeitstabellen konnten die statistischen Gütekriterien (Sens., Spez., PPW und NPW) der jeweiligen Verfahren (Zervixlänge allein, fetales Fibronektin allein sowie Zervixlänge und Fibronektin kombiniert) ermittelt werden. Es wurden ROC (Darstellung des Verhältnisses zwischen Sens. und  $1 - \text{Spez.}$ ) zum Vergleich der Trennschärfe der zu untersuchenden Variablen erstellt. Hierzu wurde die *area under the curve* (AUC) berechnet. Für die Präzision der Lageschätzung wurde ein Vertrauensbereich (KI) bei 95 % angegeben. Da es sich bei unserem fFN-Test um ein Verfahren mit qualitativem Ergebnis (positiv oder negativ) bzw. einer nicht

konstanten Variable handelt, konnten für Fibronectin allein und auch für die Kombination mit der Zervixlänge keine ROC Anwendung finden.

Eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan und Meier wurde verwendet, um die Schwangerschaftsdauer bei entsprechender Zervixlänge bzw. fFN-Testergebnis zu berechnen. Zum deskriptiven Vergleich der Zeiten (Gestationsalter in SSW, Aufnahme-Geburtsintervall in Tagen) der entsprechenden Patientinnen-Gruppen ( $Cx \leq 15$  mm, 16–25 mm und  $> 25$ mm, fFN-positiv und -negativ sowie kombiniert  $Cx \leq 15$  mm + fFN-positiv,  $Cx \leq 15$  mm + fFN-negativ,  $Cx$  16–25 mm + fFN-positiv,  $Cx$  16–25 mm + fFN-negativ und  $Cx > 25$  mm) wurden die Kaplan-Meier-Kurven herangezogen. Um die Zeiten aus der Analyse auch statistisch miteinander vergleichen zu können, wurde der Log-rank-Test als nichtparametrischer Test standardmäßig verwendet.

Ein p-Wert  $< 0,05$  (5 %) wurde in unserer statistischen Auswertung als signifikant angesehen.

### 3. Materialien und Geräte

#### 3.1. Ultraschallgeräte

Zum TVUS sowie zum TAUS wurden zusammenfassend in den zwei geburtshilflichen Kliniken Geräte der Firma Samsung Medison (Accuvix V20 und A30), Sonoring® (GE Volusion 730 Expert und GE E8) sowie Siemens Sonoline verwendet.

#### 3.2. Fetaler Fibronektin-Test

##### 3.2.1. Full Term TLiQ®-System

Das TLiQ®-System ist ein Schnelltest-System, bestehend aus einem Analysegerät, der Testkassette (*Rapid fFN Cassette*), dem *Collection Kit* (Teströhrchen und Stäbchen zur Probeentnahme) sowie einem Ergebnisdrucker (s. Abb. 8).

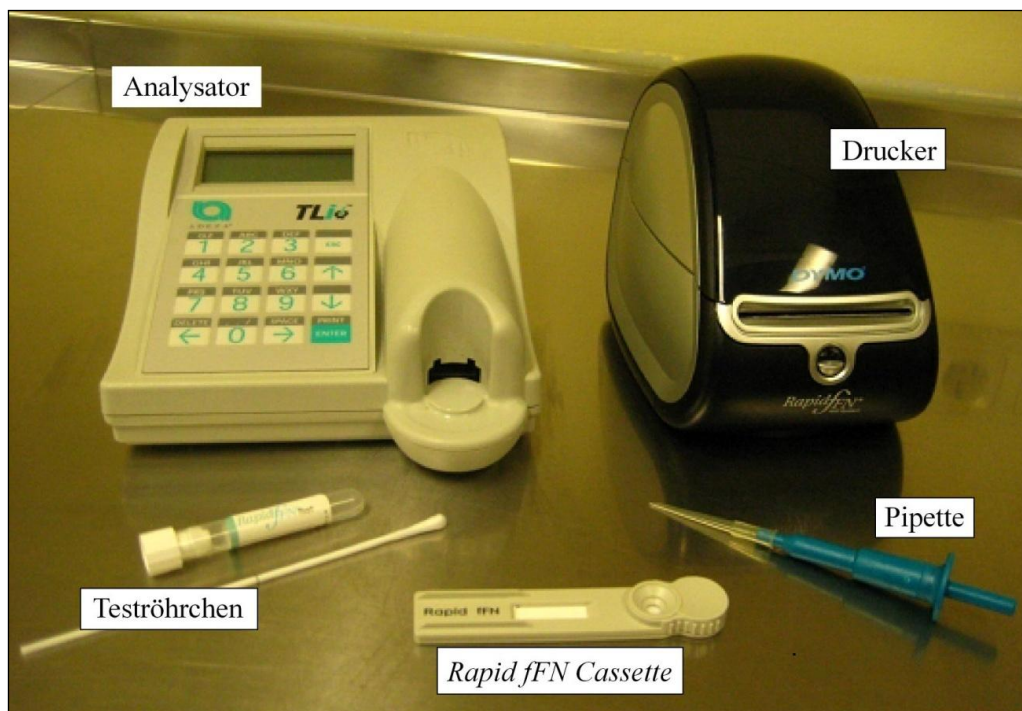


Abb. 8: Darstellung der am Arbeitsplatz befindlichen Materialien und Geräte.

##### 3.2.2. Analysator

Der TLiQ®-Analysator verwendet eine optische Reflexionstechnologie zur Erstellung eines digitalisierten Formates der *Rapid fFN Cassette*. Die Daten werden anhand mehrerer Parameter analysiert, wozu bspw. ein Vergleich der Probedaten und der Kalibrierungsdaten zählt. Der TLiQ®-Analyser ermittelt eines der drei möglichen Testergebnisse: positiv ( $\geq 50$  ng/ml), negativ ( $< 50$  ng/ml) oder ungültig (invalid). Zur Betriebsmethode des TLiQ®-Analysators gehören das Einsetzen der *Rapid fFN Cassette* in den TLiQ®-Analysator, das Initialisieren des TLiQ®-

Analysators mit der Tastatur des Geräts, das Erfassen der Reflexionsdaten mittels der *TLi<sub>IQ</sub>*<sup>®</sup>-Analysator-Software und das Umwandeln der Rohdaten mittels der *Analyser*-Software in ein Ergebnis.<sup>71</sup>

### 3.2.3. *TLi<sub>IQ</sub>*<sup>®</sup> *QCette*

Die *TLi<sub>IQ</sub>*<sup>®</sup> *QCette* als eine Replik der *Rapid fFN Cassette* stellt einen instrumentellen Teil zur täglichen Qualitätssicherung des Systems dar (s. Abb. 9). Hiermit wird geprüft, ob der *TLi<sub>IQ</sub>*<sup>®</sup>-Analysator innerhalb der Vorgaben arbeitet, wobei die Kassette eine Membran mit aufgedruckten Test- und Kontrolllinien enthält. Der Analysator liest diese ab und misst dabei drei verschiedene Reaktionsniveaus (hoch, niedrig und negativ).<sup>79</sup>



Abb. 9: Darstellung einer *TLi<sub>IQ</sub>*<sup>®</sup> *QCette*.

### 3.2.4. *Rapid fFN Cassette*

Die *Rapid fFN Cassette* ist die Einweg-Testkassette zur Durchführung des fFN-Tests, welche die Reaktionszone aus der Nitrozellulose-Membran und den entsprechend eingebrachten Antikörpern enthält. Die Aufbewahrung der ungeöffneten Kassetten erfolgt im Folienbeutel bei Zimmertemperatur (s. Abb. 10).<sup>79</sup>



Abb. 10: Darstellung einer *Rapid fFN Cassette*.

### 3.2.5. Kontrollen

Jedes Paket der fFN-Schnelltest-Kassetten ist mit einem Kalibrierungscode etikettiert, welcher bei jeder Kassettenserie einmalig ist. Der Kalibrierungscode wird vom Hersteller bestimmt und gibt den Referenzkalibrierungswert an. Der Referenzkalibrierungswert entspricht der Signalintensität bei 50 ng/ml fFN. Außerdem sind interne Kontrollen Teil des *TLi<sub>IQ</sub>*<sup>®</sup>-Systems und werden bei jedem Test automatisch vom Gerät durchgeführt. Diese internen Kontrollen überprüfen den Schwellenwert des Signals in der Verfahrenskontrollposition, den geeigneten Probefluss durch die *Rapid fFN Cassette*, das Ausbleiben einer Konjugat-Aggregation (Kassette: bestanden/nicht bestanden) und die korrekte Funktion des Analysegerätes (*Analyzer*: bestanden/nicht bestanden).<sup>71</sup> Zusätzlich wird eine Reproduzierbarkeit und Qualitätssicherung durch mitgeführte Kontrolllösungen gewährleistet (s. Abb. 11). Eine *Rapid fFN Negative Control*-Flüssigkeit (fFN-Konzentration ca. 15 ng/ml) und eine *Rapid fFN Positive Control*-Flüssigkeit (fFN-Konzentration ca. 80 ng/ml), die laut Hersteller zur Überwachung der Funktion der *Rapid fFN Cassette* dienen. Empfohlen ist eine Anwendung der Kontrolllösungen immer zu Beginn einer neuen Charge von *Rapid fFN Cassetten* und bei Unsicherheiten.<sup>79</sup>



Abb. 11: Darstellung der *Rapid fFN Positive* und *Negative Control*.

### 3.2.6. Teströhrchen

Nach Entnahme der Probe wird das Teststäbchen vorsichtig aus der Scheide entfernt und in das sterile Teströhrchen mit der darin befindlichen Pufferlösung (1 ml) überführt. Der Extraktionspuffer ist eine wässrige Lösung, die Protease-Inhibitoren sowie Schutz- und Konservierungsstoffe für Proteine, einschließlich Aprotinin, Rinderserum-Albumin und Natriumazid, enthält.<sup>80</sup> Das Testergebnis wird ungültig, wenn das Stäbchen durch Gleitmittel, Seifen, Cremes oder Desinfektionsmittel verunreinigt ist, da hierdurch die Absorption der Probe durch den Abstrichtupfer oder die Antigen-Antikörper-Reaktion beeinflusst werden kann.<sup>71,79,80</sup>

### 3.2.7. Transport und Aufbewahrung der Proben

Die Proben wurden nach der Entnahme bis zum Zeitpunkt der Auswertung bei -30 °C tiefgefroren. Laut Hersteller *Hologic*<sup>®</sup> ist ein einmaliges Einfrieren des Probenmaterials mit einer maximalen Aufbewahrungszeit bis zu drei Monate unbedenklich und beeinflusst eine Degradation des Probenmaterials nicht. Zur Auswertung erfolgte das einmalige Auftauen auf Zimmertemperatur.<sup>79</sup>

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung der Stichprobe

In unsere Studie konnten 400 Schwangere eingeschlossen werden. Zehn mussten nachträglich aufgrund von Nichteinhalten der Einschlusskriterien ausgeschlossen werden. Bei drei Patientinnen lag das GA zum Einschluss außerhalb des vorgegebenen Intervalls, bei weiteren drei Patientinnen war die fFN-Probe aufgrund von Unterfüllung des Teströhrchens nicht verwertbar und bei vier Patientinnen konnte die fFN-Probe der Auswertung nicht zugeführt werden, da bereits vor Probenentnahme ein TVUS erfolgte. Unter der Annahme der Geburt in einer externen Einrichtung konnten die Daten weiterer 40 Patientinnen nicht nachverfolgt werden (zumeist geänderte Angaben von Personendaten). Letztlich wurden zur Auswertung die Daten von 350 Schwangeren (100 %) herangezogen.

Das durchschnittliche Alter der Schwangeren zum Studieneinschluss lag bei 29 Jahren (Min. 18/Max. 43). Der Zentralwert des GA zur Aufnahme war 29+0 SSW (Min. 22+0/Max. 33+6). Die Zervixlänge betrug unabhängig vom GA im Mittel 25 mm. Der Median des Aufnahme-Geburtsintervalls betrug 64 Tage (Min. 1/Max. 122). Die mittlere Verteilung des GA bei der Geburt lag bei 38+2 SSW (Min. 23+1/Max. 42+1). Der mediane BMI der Population zum Studieneinschluss war 24,1 kg/m<sup>2</sup> (Min. 17,3/Max. 42,9). Eine Übersicht zu den Eckdaten des Kollektivs ist in Tab. 2 dargestellt.

Tab. 2: Statistische Eckpunkte des Kollektivs.

	Alter in Jahren	Cx in mm	GA zum Einschluss in SSW (Tage)	GA zur Geburt in SSW (Tage)	AGI in Tagen	BMI in kg/m <sup>2</sup>
n	350	350	350	350	350	223
m	29	25	29 + 0 (203)	38 + 2 (268)	64	24,1
Min.	18	0	22 + 0 (154)	23 + 1 (162)	1	17,3
Max.	43	51	33 + 6 (237)	42 + 1 (295)	122	42,9
	25	24	26 + 1 (183)	36 + 3 (255)	41	21,2
Perzentile	50	29	29 + 0 (203)	38 + 2 (268)	64	24,1
	75	33	31 + 3 (220)	39 + 4 (277)	84	27,5



Für 125 Patientinnen (35,7 %) war es die erste Schwangerschaft, für 86 die zweite (24,6 %) und 139 Patientinnen (39,7 %) waren mindestens dreimal schwanger. Knapp über die Hälfte der Patientinnen (183/350) hatte noch kein Kind geboren. Nachfolgend sind die Ergebnisse des Graviditäts- und Paritätsstatus des Kollektivs zusammengefasst (s. Tab. 3 und Tab. 4).

Tab. 3: Graviditätsstatus der Studienpopulation.

<b>Gravida</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>12</b>
n	125	86	60	37	19	11	3	4	3	1	1
%	35,7	24,6	17,1	10,6	5,4	3,1	0,9	1,1	0,9	0,3	0,3

Tab. 4: Paritätsstatus der Studienpopulation.

<b>Para</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
n	183	108	36	17	4	2
%	52,3	30,9	10,3	4,9	1,2	0,6

In der Anamnese gaben 24 % (40/167) der Schwangeren, die bereits ein Kind oder mehr geboren haben, eine Frühgeburt an. Laut Aufnahmefragebogen hatten fast 40 % aller Patientinnen (99/255) bereits einen oder mehrere Aborte vor 15+0 SSW in der Vorgeschichte. 58 Schwangere (22,8 %) haben angegeben, mindestens schon einen Schwangerschaftsabbruch gehabt zu haben. Ein Fünftel der Patientinnen (78/350) befand sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vor 26 vollendeten SSW. Für alle anderen GA-Intervalle konnten in etwa gleich viele Schwangere zur Auswertung herangezogen werden (s. Tab. 5).

Tab. 5: Verteilung der Schwangeren entsprechend dem GA zum Studieneinschluss.

<b>GA in SSW</b>	<b>&lt; 26+0</b>	<b>26+0–27+6</b>	<b>28+0–29+6</b>	<b>30+0–31+6</b>	<b>≥ 32+0</b>
n	78	64	65	73	70
%	22,29	18,29	18,57	20,86	20,0

Trotz Symptomatik gebären 255 Patientinnen (72,9 %) nicht vor 37+0 SSW. Damit ergab sich im Studienkollektiv eine Frühgeburtenrate von 27,1 % (95/350) vor 37+0 SSW und 10 % (35/350) vor 34+0 SSW. Bei 4,3 % der Schwangeren (6/142) kam es per definitionem zu einer extremen Frühgeburt (< 28+0 SSW), bei 4,7 % (13/274) zu einer schweren Frühgeburt (28+0–31+6 SSW) und bei 4,8 % (16/331) bzw. 19,1 % (60/315) zu einer moderaten (32+0–33+6 SSW) bzw. späten (34+0–36+6 SSW) Frühgeburt. 17 der 95 Patientinnen (17,9 %) mit einer

Frühgeburt < 37+0 SSW hatten laut Anamnese auch eine Frühgeburt in einer vorausgegangenen Schwangerschaft. Bei vier Patientinnen (1,1 %) kam es innerhalb von zwei Tagen nach Studieneinschluss zur Geburt. Über 90 % der Schwangeren haben trotz Symptomatik nicht innerhalb der nächsten 14 Tage geboren (s. Tab. 6).

Tab. 6: Verteilung der Schwangeren entsprechend dem AGI.

AGI	≤ 2 Tage	≤ 7 Tage	≤ 14 Tage	> 14 Tage
n	4	10	8	328
%	1,1	2,9	2,3	93,7

#### 4.2. Zervixlänge

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zeigten 53,4 % aller Patientinnen eine Cx ≤ 25 mm. Bei 46 Schwangeren (13,1 %) wurde eine Cx ≤ 10 mm gemessen (s. Tab. 7).

Tab. 7: Verteilung der Schwangeren entsprechend der ermittelten Zervixlänge.

Cx in mm	≤ 10	11–15	16–20	21–25	> 25
n	46	38	60	43	163
%	13,1	10,9	17,1	12,3	46,6

137 der 163 Schwangeren (84 %) mit einer Cx > 25 mm haben nach 37+0 SSW geboren. Die Hälfte der Patientinnen (23/46) mit einer Cx ≤ 10 mm wurde nach 37 vollendeten SSW entbunden. Hingegen hatten 13 % der Schwangeren (6/46) mit einer enorm verkürzten Cx ≤ 10 mm auch eine extreme Frühgeburt vor 28+0 SSW (s. Abb. 12).

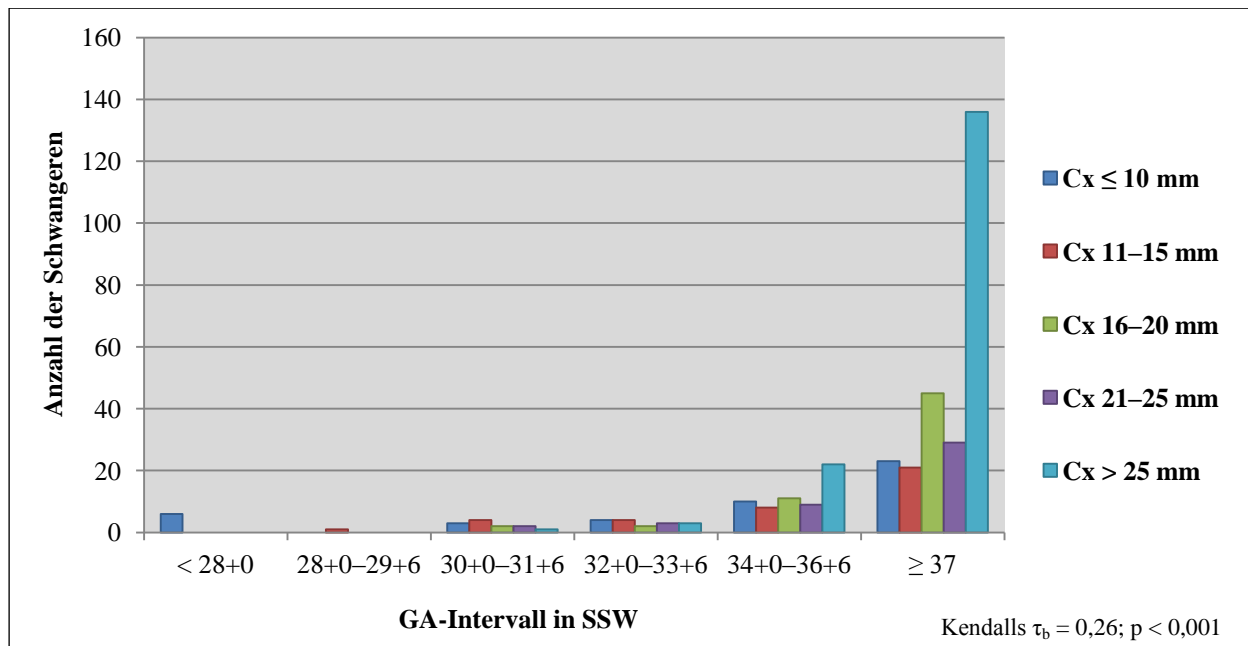


Abb. 12: GA zur Geburt in Abhängigkeit von der Zervixlänge.

Bei keiner der 163 Patientinnen mit einer Cx > 25 mm kam es zur Geburt in den nächsten zwei Tagen, hingegen bei vier Schwangeren mit einer Cx ≤ 20 mm. Unabhängig von der Cx war der Anteil von Patientinnen mit einem AGI > 14 Tage am größten (s. Abb. 13). Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einer Cx ≤ 10 mm im Vergleich zu Patientinnen mit einer Cx > 25 mm ein neunfach höheres Risiko für eine Geburt innerhalb der nächsten sieben Tage haben.

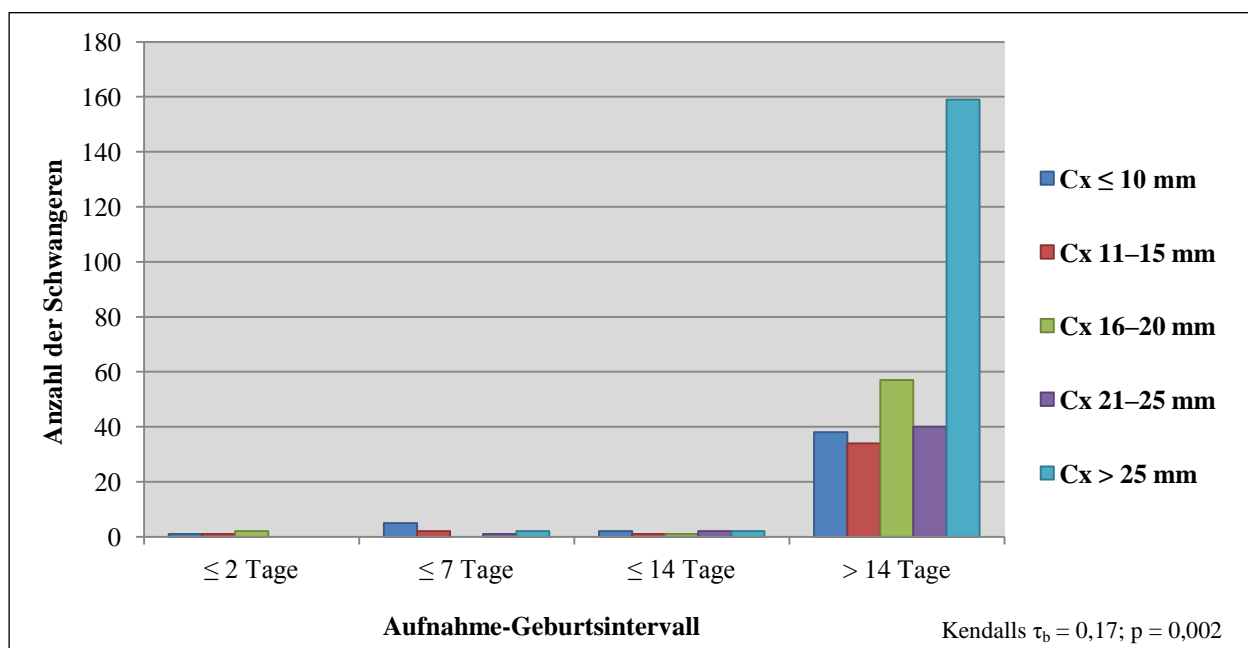


Abb. 13: AGI in Abhängigkeit von der Zervixlänge.

Die Auswertung ergab eine Abhängigkeit des GA zur Geburt und des AGI von der Cx zur Aufnahme. Der Korrelationskoeffizient mit absoluten Werten von 0,26 und 0,17 ist mäßig, ein statistisch gesehen schwacher Zusammenhang zwischen den Variablen ist angezeigt. Von zentraler Bedeutung ist aber, dass eine signifikante Abhängigkeit der Schwangerschaftsdauer von der Cx nachgewiesen werden konnte. Daher kann abgeleitet werden: je kürzer die Cx bei der Aufnahmeuntersuchung, desto kürzer die Schwangerschaftsdauer. Bei einer  $Cx \leq 10$  mm betrug diese im Mittel 248 Tage, im Vergleich zu einer  $Cx > 25$  mm 270 Tage.

### **4.3. Zervixlänge als alleiniger Vorhersagewert**

#### **4.3.1. Häufigkeiten, statistische Gütekriterien und ROC-Kurven**

##### **4.3.1.1. Für eine Geburt < 37+0 SSW (95/350)**

Ein *Cut-off* der Cx bei 25 mm zeigte mit 84,4 % den höchsten NPW und die beste Sens. (72,6 %) bzgl. einer Geburt vor 37 vollendeten SSW. Je niedriger der Grenzwert gewählt wurde (20, 15 oder 10 mm), desto spezifischer wurde das Verfahren (bei einer  $Cx \leq 10$  mm über 90 %), aber auch umso unsicherer (Sens. unter 25 % bei einer Cx von 10 mm). Die Ergebnisse finden sich in Tab. 8 wieder.

Mithilfe von ROC (s. Abb. 14) wurde die diagnostische Treffsicherheit der Zervixlängenmessung vor 37+0 SSW überprüft. Dabei zeigte sich, dass mittels einer einmaligen Messung der Cx zur Aufnahme zwischen 22+0 und 33+6 SSW viele Schwangere nicht der richtigen Gruppe (Geburt vor oder nach 37+0 SSW) zugeordnet werden konnten (AUC 0,676;  $p = 0,000$ ; 95 %-KI 0,613–0,739).

Für eine Bestimmung des Risikos einer Frühgeburt vor 37+0 SSW ist die Cx als alleiniger Parameter, v. a. bei niedrigem GA zur Aufnahme, nicht ausreichend (zu langer Vorhersagezeitraum). Um dieser Unsicherheit zu entgehen, ergibt sich ein genügend hoher Schwellenwert ( $Cx \leq 25$  mm entsprechend dem aktuellen Standard), um mit größter Wahrscheinlichkeit all jene Schwangere zu identifizieren, die ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko aufweisen – allerdings auch unter der Inkaufnahme nicht weniger Übertherapien (fast die Hälfte der Fälle).

Tab. 8: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Zervixlängenmessung für eine Geburt < 37+0 SSW.

Cx	< 37 SSW	≥ 37 SSW	Sens.	Spez.	PPW	NPW
≤ 10 mm	23	23	24,2	91,0	50,0	76,3
> 10 mm	72	232				
≤ 15 mm	40	44	42,1	82,7	47,6	79,3
> 15 mm	55	211				
≤ 20 mm	55	89	57,9	65,1	38,2	80,6
> 20 mm	40	166				
≤ 25 mm	69	118	72,6	53,7	36,9	84,4
> 25 mm	26	137				

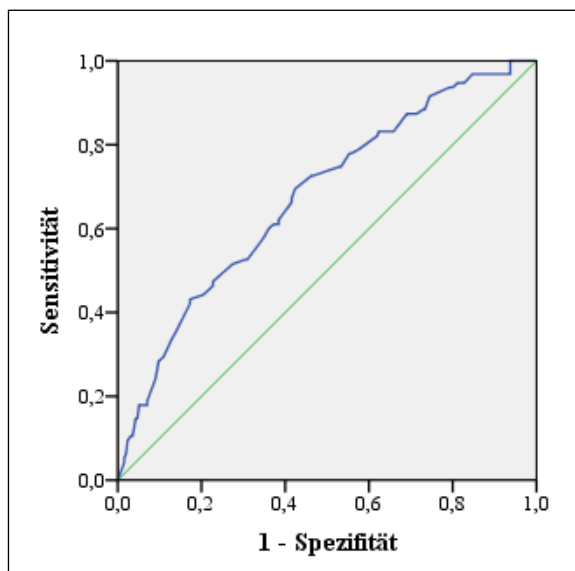


Abb. 14: ROC für eine Geburt < 37+0 SSW bei alleiniger Zervixlängenmessung.

#### 4.3.1.2. Für eine Geburt < 34+0 SSW (35/350)

Mit 88,6 % und 97,5 % konnten die höchste Sens. und der beste NPW für das Nichteintreten einer Frühgeburt < 34+0 SSW bei einem *Cut-off* der Cx von 25 mm ermittelt werden. Bei einem *Cut-off* ≤ 10 mm oder ≤ 15 mm war die Cx mit Werten über 80 % zwar sehr spezifisch, allerdings zu einem deutlichen Verlust der Sicherheit des Verfahrens. Eine Ergebnisübersicht findet sich in Tab. 9 wieder.

Tab. 9: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Zervixlängenmessung für eine Geburt < 34+0 SSW.

Cx	< 34 SSW	≥ 34 SSW	Sens.	Spez.	PPW	NPW
≤ 10 mm	13	33	37,1	89,5	28,3	92,8
> 10 mm	22	282				
≤ 15 mm	22	62	62,9	80,3	26,2	95,1
> 15 mm	13	253				
≤ 20 mm	26	118	74,3	62,5	18,1	95,6
> 20 mm	9	197				
≤ 25 mm	31	156	88,6	50,5	16,6	97,5
> 25 mm	4	159				

Die zugehörige ROC liegt sichtbar über der 45°-Linie, was für die Vorhersagekraft der Zervixlängenmessung für eine Frühgeburt vor 34+0 SSW spricht (s. Abb. 15). Es ergab sich eine AUC von 0,758 ( $p = 0,000$ ; 95 %-KI 0,676–0,840), sodass die Zervixlängenmessung zur Vorhersage einer Frühgeburt vor 34+0 SSW als befriedigendes Verfahren eingeschätzt werden kann.

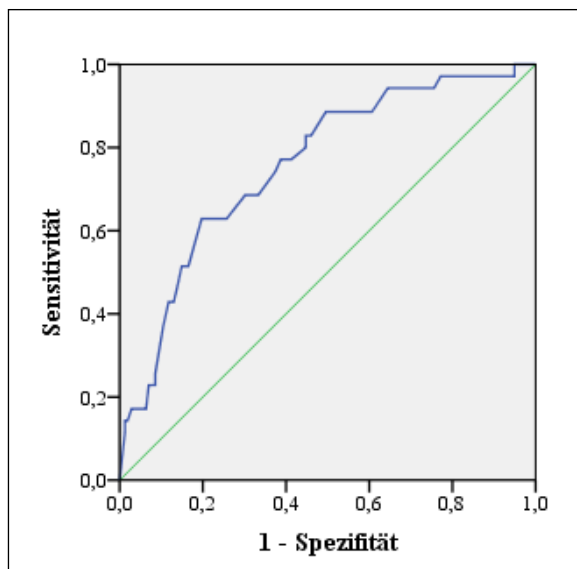


Abb. 15: ROC für eine Geburt < 34+0 SSW bei alleiniger Zervixlängenmessung.

4.3.1.3. Für eine Geburt < 32+0 SSW (19/280)

Wie zuvor bestätigte sich auch vor 32 vollendeten SSW der beste Schwellenwert bei einer Cx von 25 mm (Sens. und NPW von 94,7 % bzw. 99,2 %). Je niedriger die Grenze gewählt wurde, umso mehr Richtig-Positive wurden erkannt (PPW von 23,1 % bei einer Cx  $\leq$  10 mm). Auch für niedrigere *Cut-offs* wie 20 oder 15 mm konnten mit nur geringen Unterschieden bis max. 1,6 % sehr gute negative Vorhersagewerte erreicht werden (s. Tab. 10).

Die grafische Darstellung der ROC-Analyse für eine Frühgeburt vor 32+0 SSW zeigt Abb. 16. Mit einem Wert der AUC über 0,8 ( $p = 0,000$ ; 95 %-KI 0,695–0,907) lieferte die Zervixlängenmessung vor 32+0 SSW eine gute Differenzierung zwischen den Verteilungen.

Tab. 10: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Zervixlängenmessung für eine Geburt < 32+0 SSW.

Cx	< 32 SSW	$\geq$ 32 SSW	Sens.	Spez.	PPW	NPW
$\leq$ 10 mm	9	30	47,4	88,5	23,1	95,9
> 10 mm	10	231				
$\leq$ 15 mm	14	56	73,7	78,5	20,0	97,6
> 15 mm	5	205				
$\leq$ 20 mm	16	98	84,2	62,5	14,0	98,2
> 20 mm	3	163				
$\leq$ 25 mm	18	129	94,7	50,6	12,2	99,2
> 25 mm	1	132				

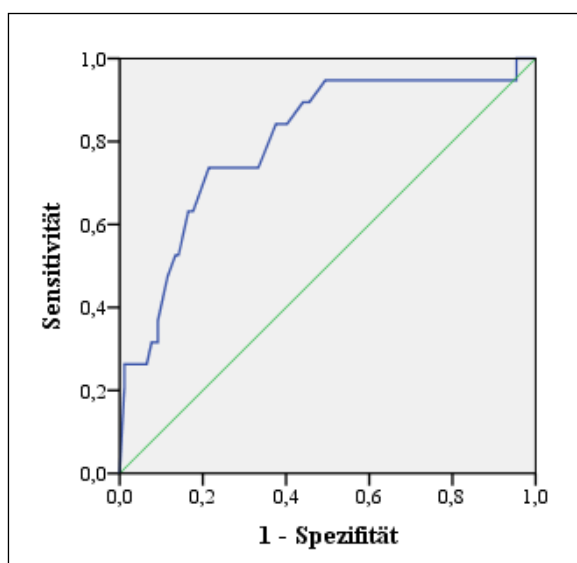


Abb. 16: ROC für eine Geburt < 32+0 SSW bei alleiniger Zervixlängenmessung.

4.3.1.4. Für eine Geburt < 30+0 SSW (7/207)

Nur eine Schwangere mit einer Cx knapp über 10 mm, die sich mit starken Schmerzen in 29+3 SSW vorstellte, wurde vor 30 vollendeten SSW per eiliger Sectio entbunden. Alle verbleibenden Patientinnen, die vor 30+0 SSW geboren haben, hatten eine Cx deutlich unter 10 mm. Damit war die Zervixlängenmessung bzgl. aller *Cut-offs* nicht nur ein höchst sensitiver Test vor 30+0 SSW, sondern lieferte zudem auch die besten negativen Vorhersagewerte von 100 % bei Grenzwerten von 15, 20 und 25 mm. Die PPW waren mit weniger als 20 % nur sehr niedrig (s. Tab. 11). Ein Schwellenwert der Cx von 15 mm vor 30+0 SSW stellt in der Zusammenschau die beste Grenze dar, zumal auch die Spez. steigt. Die ROC lieferte eine AUC von 0,926 ( $p = 0,000$ ; 95 %-KI 0,876–0,977) für die Vorhersage einer Frühgeburt < 30+0 SSW (s. Abb. 17). Der Verlauf der Kurve übersteigt deutlich die Hilfsdiagonale, womit das Verfahren eine sehr gute Differenzierung zwischen den Verteilungen ermöglicht.

Tab. 11: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Zervixlängenmessung für eine Geburt < 30+0 SSW.

Cx	< 30 SSW	≥ 30 SSW	Sens.	Spez.	PPW	NPW
≤ 10 mm	6	25	85,7	87,7	19,4	99,4
> 10 mm	1	175				
≤ 15 mm	7	45	100,0	77,5	13,5	100,0
> 15 mm	0	155				
≤ 20 mm	7	80	100,0	60,0	8,1	100,0
> 20 mm	0	120				
≤ 25 mm	7	104	100,0	48,0	6,3	100,0
> 25 mm	0	96				



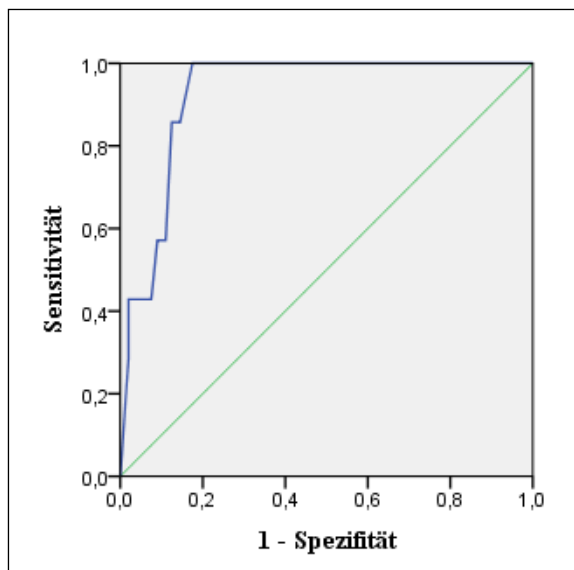


Abb. 17: ROC für eine Geburt < 30+0 SSW bei alleiniger Zervixlängenmessung.

#### 4.3.1.5. Für eine Geburt < 28+0 SSW (6/142)

Vor 28 vollendeten SSW setzte sich der Trend der besten Sens. und des besten NPW jeweils von 100 % fort. Die höchsten Vorhersagewerte wurden bei einem *Cut-off* der  $Cx \leq 10$  mm erreicht. In diesem Fall war die Zervixlängenmessung mit über 80 % auch sehr spezifisch, im Vergleich dazu bei einer  $Cx \leq 25$  mm nur zur Hälfte der Fälle. Die PPW waren weiterhin mit Werten von überwiegend < 20 % sehr niedrig (s. Tab. 12). In der entsprechenden ROC-Darstellung (s. Abb. 18) zeigt sich die beste Vorhersage für eine Frühgeburt < 28+0 SSW mit einer AUC von 0,931 ( $p = 0,000$ ; 95 %-KI 0,8570–0,987). Das Verfahren bot somit eine sehr hohe Genauigkeit.

Tab. 12: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Zervixlängenmessung für eine Geburt < 28+0 SSW.

Cx	< 28 SSW	≥ 28 SSW	Sens.	Spez.	PPW	NPW
≤ 10 mm	6	20	100,0	85,3	23,1	100,0
> 10 mm	0	116				
≤ 15 mm	6	35	100,0	74,3	14,6	100,0
> 15 mm	0	101				
≤ 20 mm	6	55	100,0	59,6	9,8	100,0
> 20 mm	0	81				
≤ 25 mm	6	66	100,0	51,5	8,3	100,0
> 25 mm	0	70				

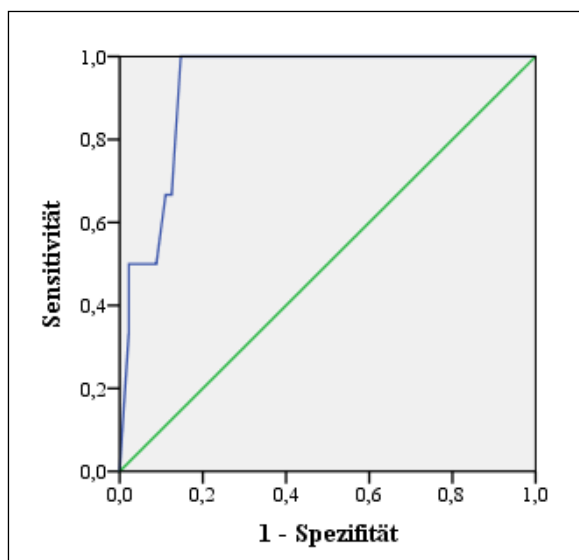


Abb. 18: ROC für eine Geburt < 28+0 SSW bei alleiniger Zervixlängenmessung.

#### 4.3.1.6. Für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen (22/350)

Betrachtet man die Vorhersagewerte für eine Frühgeburt innerhalb der nächsten 14 Tage nach der Aufnahmeuntersuchung, zeigt sich die beste Grenze der Cx bei 25 mm (s. Tab. 13). Die Sens. ist mit über 80 % hoch und mit 97,5 % kann eine Frühgeburt ausgeschlossen werden. Und auch hier zeigt sich die schlechte positive Vorhersagekraft der Cx. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,720 ( $p = 0,001$ ; 95 %-KI 0,620–0,820), die Trennschärfe bei alleiniger Zervixlängenmessung ist – ähnlich der vor 37 SSW – nur mäßig (s. Abb. 19).

Tab. 13: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Zervixlängenmessung für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen.

Cx	≤ 14 Tage	> 14 Tage	Sens.	Spez.	PPW	NPW
≤ 10 mm	8	38	36,4	88,4	17,4	95,4
> 10 mm	14	290				
≤ 15 mm	12	72	54,5	78,0	14,3	96,2
> 15 mm	10	256				
≤ 20 mm	15	129	68,2	60,7	10,4	96,6
> 20 mm	7	199				
≤ 25 mm	18	169	81,8	48,8	9,6	97,5
> 25 mm	4	159				

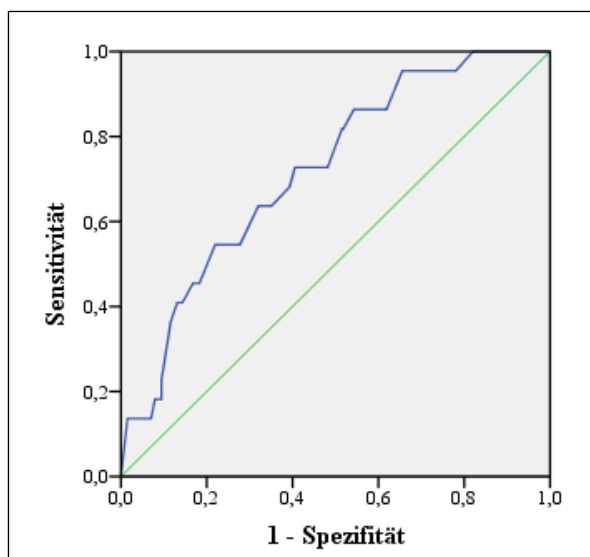


Abb. 19: ROC für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen bei alleiniger Zervixlängenmessung.

#### 4.3.1.7. Für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen (14/350)

Mit einer Wahrscheinlichkeit von über 98 % wird eine Schwangere mit einer Cx größer 15 mm nicht innerhalb der nächsten Woche nach Eingangsuntersuchung gebären (s. Tab. 14). Ob die Feststellung einer verkürzten Cx bei Patientinnen auch jene beinhaltet, die tatsächlich vorzeitig gebären werden, ist nur mäßig sicher (Sens. 49,2–85,7 %). Das sichere Eintreten einer Frühgeburt innerhalb dieses kurzen Vorhersageintervalls bei Schwangeren mit einer vorzeitigen Zervixreifung kann nicht festgestellt werden (PPW z. T. unter 10 %). Die ROC in Abb. 20 zeigt: Eine Trennung der Variablen gelingt mäßig gut (AUC 0,767;  $p = 0,001$ ; 95 %-KI 0,659–0,874).

Tab. 14: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Zervixlängenmessung für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen.

Cx	≤ 7 Tage	> 7 Tage	Sens.	Spez.	PPW	NPW
≤ 10 mm	6	40	49,2	88,1	13,0	97,4
> 10 mm	8	296				
≤ 15 mm	9	75	64,3	77,7	10,7	98,1
> 15 mm	5	261				
≤ 20 mm	11	133	78,6	60,4	7,6	98,5
> 20 mm	3	203				
≤ 25 mm	12	175	85,7	47,9	6,4	98,8
> 25 mm	2	161				

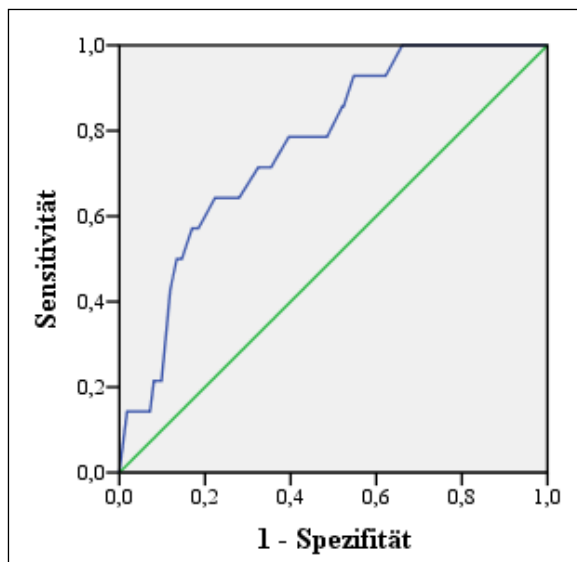


Abb. 20: ROC für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen bei alleiniger Zervixlängenmessung.

#### 4.3.2. Kaplan-Meier-Analyse

##### 4.3.2.1. Zervixlänge und Gestationsalter

84 Patientinnen hatten eine  $Cx \leq 15$  mm, 103 eine  $Cx$  von 16–25 mm und 163 Schwangere hatten eine  $Cx > 25$  mm. Die Schwangerschaftsdauer in Abhängigkeit von der  $Cx$  verringerte sich nachweislich, je kürzer die  $Cx$  zur Aufnahme war. Die medianen GA zur Geburt sind in Tab. 15 dargestellt. Jene Schwangeren mit einer  $Cx \leq 15$  mm hatten im Mittel ein über zwei SSW geringeres GA zur Geburt als Schwangere mit einer  $Cx > 25$  mm. Dabei konnte anhand des Log-rank-Tests ein signifikanter Unterschied bzgl. der Schwangerschaftsdauer in Abhängigkeit von der  $Cx$  nachgewiesen werden ( $\chi^2 = 20,194$ ;  $p = 0,000$ ). Die Ergebnisse des statistischen Vergleichs der einzelnen Kurven untereinander zeigt Tab. 16. Es ließ sich jeweils eine auffällige Diskrepanz bzgl. der Schwangerschaftsdauer von Patientinnen mit einer  $Cx \leq 15$  mm im Vergleich zu Patientinnen mit einer  $Cx$  von 16–25 mm ( $p = 0,008$ ) und Patientinnen mit einer  $Cx > 25$  mm ( $p = 0,000$ ) feststellen. Hingegen ergab sich kein signifikanter Unterschied im paarweisen Vergleich der Kurven von Patientinnen mit einer  $Cx$  von 16–25 mm und Patientinnen mit einer  $Cx > 25$  mm ( $p = 0,183$ ). Ihre medianen GA zur Geburt waren in etwa gleich (38+0 SSW vs. 38+6 SSW). Grafisch zeigt sich dies auch anhand der beiden eng zueinander verlaufenden, teilweise überlappenden Kurven (s. Abb. 21).

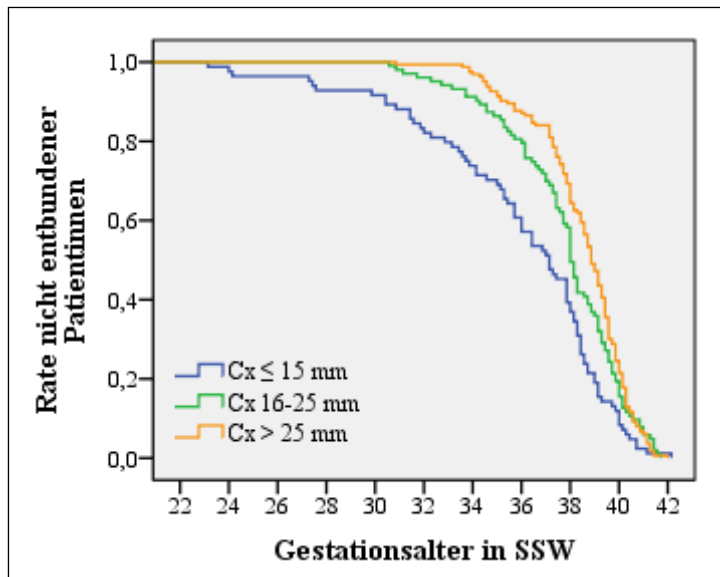


Abb. 21: Kaplan-Meier-Kurven für die Schwangerschaftsdauer in Abhängigkeit von der Zervixlänge.

Tab. 15: Medianes GA der Schwangeren zur Geburt bei entsprechender Zervixlänge.

Cx	GA in SSW	95 %-KI	
		unterer Wert	oberer Wert
Cx ≤ 15 mm	37 + 1	36,032	38,254
Cx 16–25 mm	38 + 0	37,749	38,251
Cx > 25 mm	38 + 6	38,517	39,198
insgesamt	38 + 2	38,034	38,537

Tab. 16: Ergebnisse des Log-rank-Tests zum paarweisen Vergleich der Kurven.

Cx	Cx ≤ 15 mm		Cx 16–25 mm		Cx > 25 mm	
	$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.
Cx ≤ 15 mm			6,979	0,008	21,301	0,000
Cx 16–25 mm	6,979	0,008			1,773	0,183
Cx > 25 mm	21,301	0,000	1,773	0,183		

#### 4.3.2.2. Zervixlänge und Aufnahme-Geburtsintervall

Das mediane AGI im Kollektiv betrug 64 Tage. Patientinnen mit einer Cx  $\leq 15$  mm hatten im Median ein um bis zu 16 Tage kürzeres Intervall, gerechnet von der Aufnahme bis zur Geburt, als Patientinnen mit einer Cx  $> 15$  mm. Die Kaplan-Meier-Kurven der drei Gruppen verlaufen in den ersten 60 Tagen deutlich getrennt voneinander. Darüber hinaus kommt es zu einem Kreuzen und Berühren der Kurven, was für einen geringeren Unterschied im Fortbestehen der Schwangerschaft sprechen kann, aber auch für eine geringere Fallzahl der einen Gruppe im Vergleich zu einer anderen Gruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt (s. Abb. 22). Die jeweiligen medianen AGI für die drei Cx-Gruppen sind in Tab. 17 dargestellt. Wie die Kurven bereits verdeutlichen, konnte mittels des Log-rank-Tests kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Länge des AGI in Abhängigkeit von der Cx festgestellt werden ( $\chi^2 = 2,331$ ;  $p = 0,312$ ). Auch beim paarweisen Vergleich der jeweiligen Cx-Gruppen untereinander ergab sich kein überzufälliger Zusammenhang (s. Tab. 18). Betrachtet man hingegen die medianen AGI aus rein klinischer Sicht, ist von einem bedeutenden Unterschied auszugehen, da die Schwangeren abhängig von ihrer Cx in 52 Tagen ( $\leq 15$  mm) oder in 62 bzw. 68 Tagen (16–25 mm bzw.  $> 25$  mm) nach Aufnahme gebären. Hierbei können bis zu zwei Wochen länger in utero entscheidend für das Outcome eines (un-)reif geborenen Kindes sein.

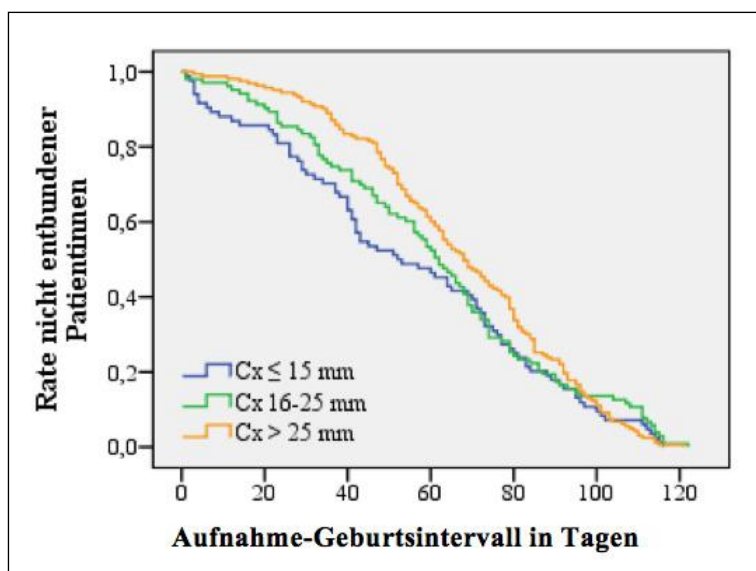


Abb. 22: Kaplan-Meier-Kurven für das AGI in Abhängigkeit von der Zervixlänge.

Tab. 17: Medianes AGI der Schwangeren bei entsprechender Zervixlänge.

Cx	AGI in Tagen	95 %-KI	
		unterer Wert	oberer Wert
Cx ≤ 15 mm	52	35,533	68,467
Cx 16–25 mm	62	55,372	68,628
Cx > 25 mm	68	61,049	74,951
insgesamt	64	59,834	68,166

Tab. 18: Ergebnisse des Log-rank-Tests zum paarweisen Vergleich der Kurven.

Cx	Cx ≤ 15 mm		Cx 16–25 mm		Cx > 25 mm	
	$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.
Cx ≤ 15 mm			0,843	0,358	2,294	0,130
Cx 16–25 mm	0,843	0,358			0,110	0,740
Cx > 25 mm	2,294	0,130	0,110	0,740		

#### 4.4. Fetales Fibronektin

Von den 350 Studienpatientinnen wurden 81,1 % (284/350) negativ auf fFN getestet. Bei 66 Schwangeren (18,9 %) fiel der Test positiv aus. Die Verteilung der Schwangeren entsprechend ihres fFN-Status in Abhängigkeit vom GA zur Aufnahme zeigt Abb. 23. Für alle GA-Intervalle kamen dabei in etwa gleich viele Schwangere (Verhältnis von fFN-positiv zu -negativ ca. eins zu vier) zur Auswertung. Bei keiner Patientin mit einem negativen Testergebnis kam es zu einer Frühgeburt < 30+0 SSW. Hingegen waren alle Schwangeren mit einer extremen Frühgeburt < 28+0 SSW auch fFN-positiv (s. Abb. 24). Bei zwei Patientinnen mit positivem Test (Cx 10 und 20 mm) kam es zur Geburt innerhalb der nächsten zwei Tage (eine spontan bei 33+1 SSW und eine iatrogen aufgrund eines AIS bei 31+1 SSW). Aber auch bei zwei Patientinnen mit negativem Test (Cx 15 und 18 mm) kam es zur Frühgeburt in den nächsten 48 Stunden, wobei beide spontan gebären (30+3 SSW und 33+5 SSW). Dementgegen gebären 97,2 % der Schwangeren mit negativem fFN nicht innerhalb der nächsten 14 Tage (s. Abb. 25). Sowohl für das GA zur Geburt als auch für das AGI ergab sich eine Abhängigkeit vom fFN-Status im signifikanten Bereich ( $p \leq 0,001$ ). Zwischen den Merkmalen bestand statistisch gesehen ein mittlerer Zusammenhang (Kendalls Tau mit Werten von 0,37 und 0,29). Diese mäßige Korrelation ist aber keineswegs als Einschränkung anzusehen, sondern liegt u. a. begründet im langen Vorhersagezeitraum von mehr als 14 Tagen.

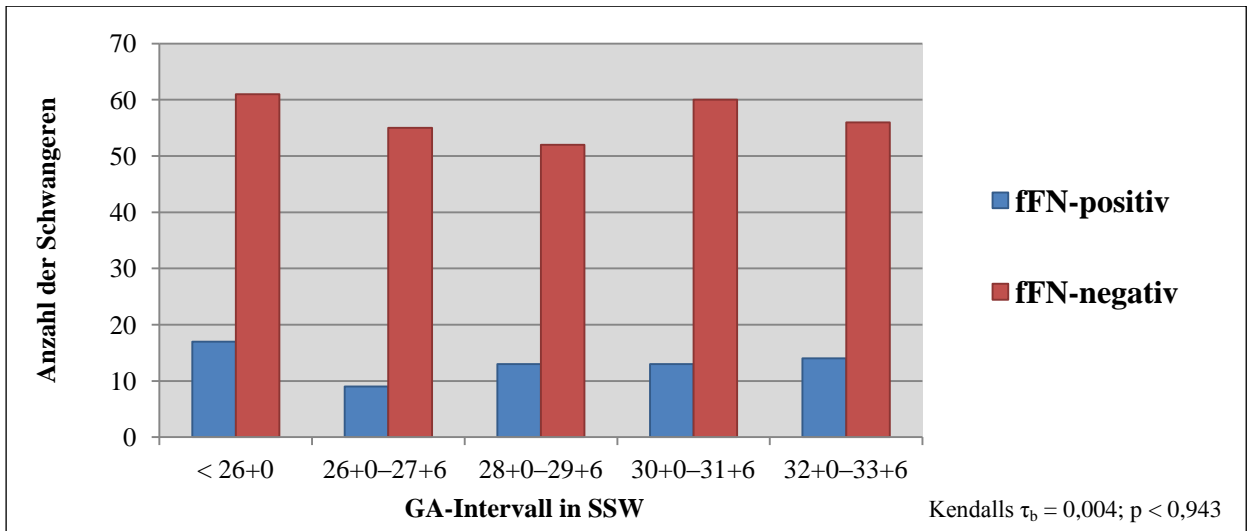


Abb. 23: GA zur Aufnahme in Abhängigkeit vom fFN-Status.

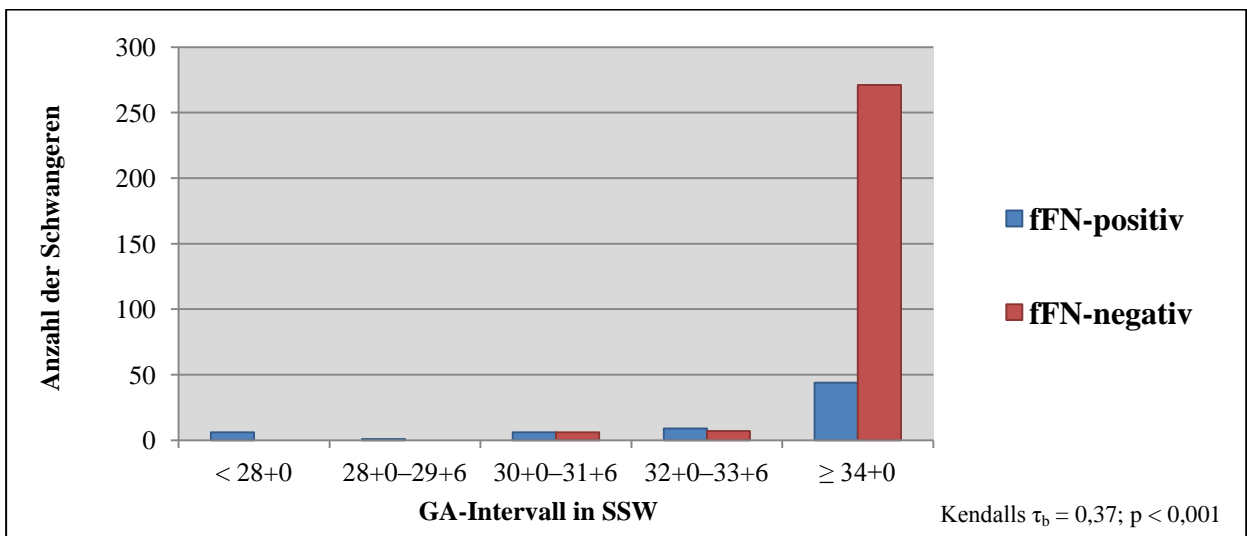


Abb. 24: GA zur Geburt in Abhängigkeit vom fFN-Status.

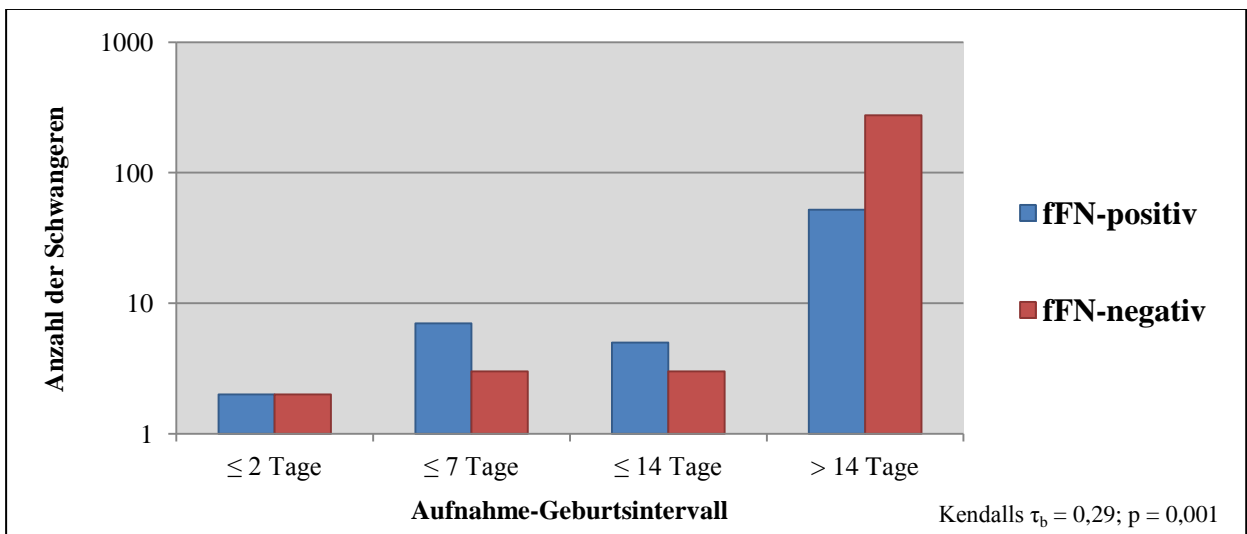


Abb. 25: AGI in Abhängigkeit vom fFN-Status.



#### 4.5. Fetales Fibronektin als alleiniger Vorhersagewert

##### 4.5.1. Häufigkeiten und statistische Gütekriterien

Keine der 167 Studienteilnehmerinnen, die vor 30+0 SSW eingeschlossen wurden und einen negativen fFN-Test hatten, gebären vor 30 vollendeten SSW, hingegen fast ein Fünftel der Patientinnen mit positivem Test (7/39). Hieraus ergaben sich eine Sens. sowie ein NPW des fFN-Tests bei Anwendung vor 30+0 SSW von 100 %. Die PPW hingegen lieferten unter 34+0 SSW nur ein mäßiges Ergebnis (9,1–33,3 %). Hinsichtlich der Einschätzung des Frühgeburtsrisikos < 37+0 SSW, lässt sich die Aussage treffen, dass über zwei Drittel der Schwangeren bei positivem Test auch sicher vorzeitig gebären. Deutlich war auch die allseits hohe Spezifität des Verfahrens mit Werten von 82–86 %, die sich zwar bei kürzerem Vorhersagezeitraum ( $\leq 14$  Tage) noch steigern ließ, wiederum aber zu einem gewissen Verlust der Sicherheit (s. Tab. 19). Zusammenfassend stellt der fFN-Test allein in der Diagnostik einer drohenden Frühgeburt bei niedrigem GA (vor 30+0 SSW) ein höchst sensitives und zugleich sehr spezifisches Verfahren dar.

Tab. 19: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien des fFN-Tests für eine Geburt < 37+0, < 34+0, < 32+0, < 30+0, < 28+0 SSW sowie innerhalb von 7 und 14 Tagen.

GA / AGI	fFN-positiv	fFN-negativ	Sens.	Spez.	PPW	NPW
< 37 SSW	44	51	46,3	82,0	66,7	92,1
$\geq 37$ SSW	22	233				
< 34 SSW	22	13	62,6	86,0	33,3	95,4
$\geq 34$ SSW	44	271				
< 32 SSW	13	6	68,4	84,0	19,7	97,9
$\geq 32$ SSW	53	278				
< 30 SSW	7	0	100,0	82,8	10,6	100,0
$\geq 30$ SSW	59	284				
< 28 SSW	6	0	100,0	83,6	9,1	100,0
$\geq 28$ SSW	60	284				
$\leq 14$ Tage	14	8	63,6	84,1	21,2	97,2
> 14 Tage	52	276				
$\leq 7$ Tage	9	5	64,2	83,0	13,6	98,2
> 7 Tage	57	279				

#### 4.5.2. Kaplan-Meier-Analyse

##### 4.5.2.1. Fetales Fibronektin und Gestationsalter

Symptomatische Schwangere mit einem positiven fFN-Status haben über drei SSW früher geboren als solche mit einem negativen Testergebnis. Dieser deutliche Unterschied lässt sich auch anhand der weit auseinanderliegenden Kaplan-Meier-Kurven zeigen (s. Abb. 26). Die zugehörigen medianen GA zur Geburt, abhängig vom fFN-Status, sind in Tab. 20 aufgezeigt. Mittels des Log-rank-Tests zum deskriptiven Vergleich der Schwangerschaftsdauer konnte zwischen fFN-positiven und fFN-negativen Schwangeren ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $\chi^2 = 82,426$ ;  $p = 0,000$ ).

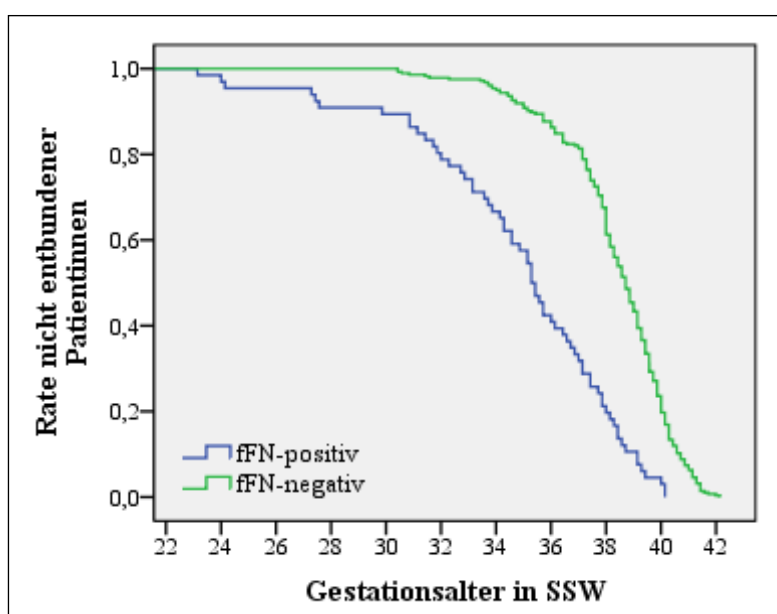


Abb. 26: Kaplan-Meier-Kurven für die Schwangerschaftsdauer in Abhängigkeit vom fFN-Status.

Tab. 20: Medianes GA der Schwangeren zur Geburt bei entsprechendem fFN-Status.

fFN-Status	GA in SSW	95 %-KI	
		unterer Wert	oberer Wert
positiv	35+2	34,603	35,968
negativ	38+5	38,387	39,042
insgesamt	38+2	38,034	38,537

#### 4.5.2.2. Fetales Fibronektin und Aufnahme-Geburtsintervall

Studienpatientinnen mit einem negativen fFN-Ergebnis hatten im Median ein fast doppelt so langes AGI wie jene mit einem positiven Test (68 vs. 35 Tage). Die Ergebnisse der medianen AGI, abhängig vom fFN-Status, sind in Tab. 21 dargestellt. Der Log-rank-Test zur Überprüfung der Gleichheit der Kurven ergab einen Unterschied der AGI im signifikanten Bereich ( $\chi^2 = 28,537$ ,  $p = 0,000$ ). Welche der beiden Gruppen das längere Intervall von der Aufnahme bis zur Geburt hatte, zeigt auch die grafische Darstellung nach Kaplan und Meier (s. Abb. 27). Die durchgehend weiter oben verlaufende Kurve verdeutlicht: Schwangere mit negativem fFN-Status haben allseits ein deutlich längeres AGI als jene mit einem positiven fFN-Status.

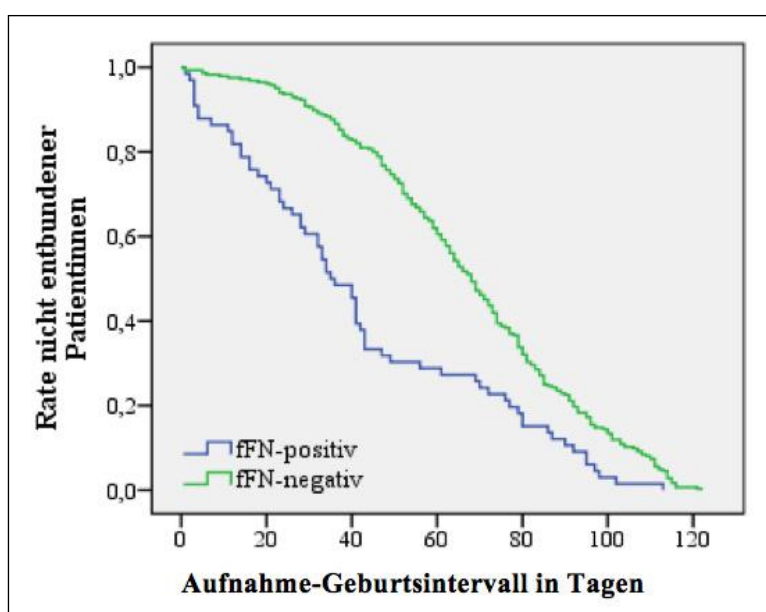


Abb. 27: Kaplan-Meier-Kurven für das AGI in Abhängigkeit vom fFN-Status.

Tab. 21: Medianes AGI der Schwangeren bei entsprechendem fFN-Status.

fFN-Status	AGI in Tagen	95 %-KI	
		unterer Wert	oberer Wert
positiv	35	29,029	40,971
negativ	68	63,754	72,246
insgesamt	64	59,834	68,166

#### 4.6. Kombination von Zervixlänge und fetalem Fibronektin

##### 4.6.1. Häufigkeiten und statistische Gütekriterien

##### 4.6.1.1. Für eine Geburt < 37+0 SSW (95/350)

Die grafische Darstellung der Verteilung der Patientinnen in den einzelnen Gruppen zeigt deutlich, dass Schwangere mit einem negativen Testergebnis, unabhängig von der Zervixlänge, den größeren Anteil an Geburten nach 37+0 SSW lieferten (s. Abb. 28). Die beiden Cx-Gruppen mit einem positiven fFN-Test zeigten hingegen vermehrt Geburten vor 37 vollendeten SSW. Schwangere mit einer Cx > 25 mm hatten den größten Anteil an Geburten nach 37+0 SSW. Von den 26 Patientinnen mit einer Cx > 25 mm und einer Frühgeburt < 37+0 SSW waren über 80 % (21/26) fFN-negativ. All diese Patientinnen gebären nach 34+0 SSW (sog. *late preterms*).

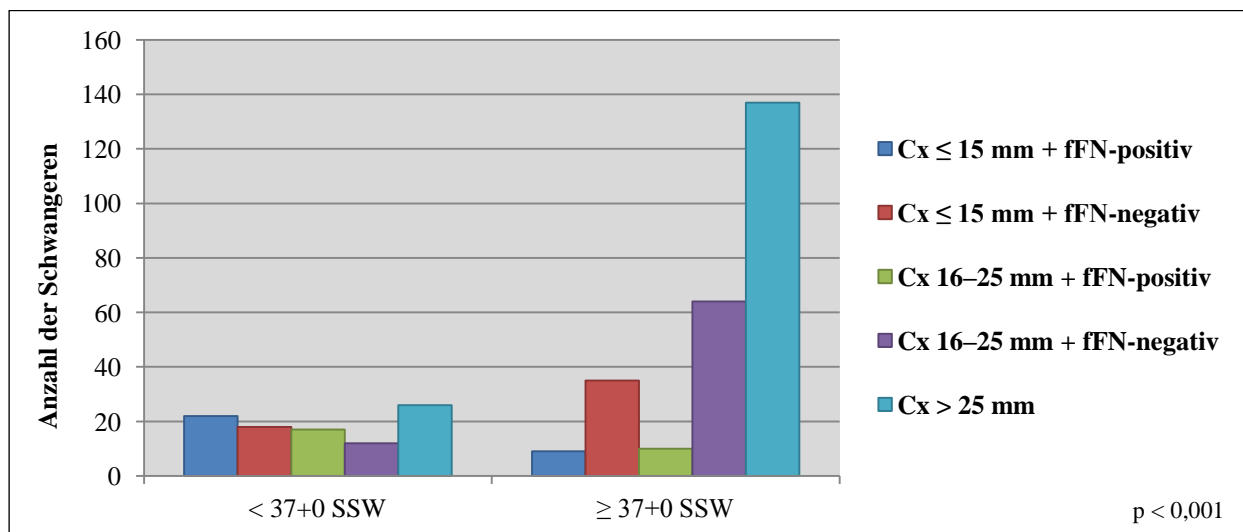


Abb. 28: Zervixlänge und fFN-Status bzgl. einer Geburt vor bzw. nach 37+0 SSW.

Nachfolgende Tab. 22 zeigt die Häufigkeiten und Gütekriterien der Testkombination für eine Frühgeburt < 37+0 SSW. Die beste Prädiktion war mit einer Sens. und Spez. von fast 60 % und einem NPW von 86,5 % bei einem *Cut-off* von 25 mm und negativem fFN gegeben. Mit weit weniger als 35 % waren die PPW bei negativem Test bei allen Grenzwerten erwartungsgemäß nur mäßig. Bei Cx und fFN-positiv wurden die PPW mit bis zu knapp über 80 % deutlich besser, auch zeigte sich diese Kombination deutlich sensitiver.

Tab. 22: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Kombination von Zervixlängenmessung und fFN für eine Geburt &lt; 37+0 SSW.

Cx	< 37 SSW	≥ 37 SSW	Sens.	Spez.	PPW	NPW
<i>fFN-negativ</i>						
≤ 10 mm	8	16	15,7	93,1	33,3	83,5
> 10 mm	43	217				
≤ 15 mm	18	35	35,3	85,0	34,0	85,7
> 15 mm	33	198				
≤ 20 mm	23	72	45,1	69,1	24,2	87,0
> 20 mm	28	161				
≤ 25 mm	30	99	58,8	57,5	23,2	86,5
> 25 mm	21	134				
<i>fFN-positiv</i>						
≤ 10 mm	15	7	34,1	68,2	68,2	34,1
> 10 mm	29	15				
≤ 15 mm	22	9	50,0	59,1	71,0	37,1
> 15 mm	22	13				
≤ 20 mm	32	17	72,7	22,7	82,1	29,4
> 20 mm	12	5				
≤ 25 mm	39	19	88,6	13,6	67,3	37,5
> 25 mm	5	3				

4.6.1.2. Für eine Geburt < 34+0 SSW (35/350)

40 % der Schwangeren (14/35), die vor 34+0 SSW gebären, hatten sowohl eine Cx ≤ 15 mm als auch einen positiven fFN-Test (s. Abb. 29). Es ergab sich eine 18-fache Erhöhung des relativen Risikos einer Frühgeburt vor 34+0 SSW bei Schwangeren mit einer Cx ≤ 15 mm und positivem fFN im Vergleich zu Schwangeren mit einer Cx > 25 mm. Gleichermäßen zeigte sich ein bis zu 8-fach höheres Risiko für eine Frühgeburt bei Patientinnen mit einer intermediären Cx (16–25 mm) im Vergleich zu Patientinnen mit einer Cx > 25 mm. Demgegenüber kam es auch bei vier Patientinnen mit einer Cx weit über 25 mm (30–44 mm) zur Geburt vor 34 vollendeten SSW (30+6–33+6 SSW). Diese waren je zur Hälfte fFN-positiv (2/4) und Nullipara (2/4), jedoch mit z. T. belastender Anamnese wie Übergewicht, maternalen Vorerkrankungen, mehreren Aborten oder Abruptiones in der Vorgeschichte sowie Komplikationen in der aktuellen Schwangerschaft. Die entsprechenden Häufigkeiten und Gütekriterien sind in Tab. 23 dargestellt. Ein negativer fFN-Test in Kombination mit jeglicher Zervixlänge besticht durch seine hohe negative

Vorhersagekraft mit bis zu 99 %iger Sicherheit. Sowohl für einen positiven als auch negativen fFN-Status werden beste Vorhersagewerte bei einem *Cut-off* der Cx von 25 mm getroffen. Dass eine Frühgeburt vor 34+0 SSW bei einem positiven Test und einer Zervixverkürzung unter 25 mm mit einer Gewissheit eintritt, ist bei nur niedrigen Werten des PPW schlecht bis gar nicht abschätzbar. Aber auch hier gilt: je kürzer die hinzugenommene Cx, desto höher das Risiko.

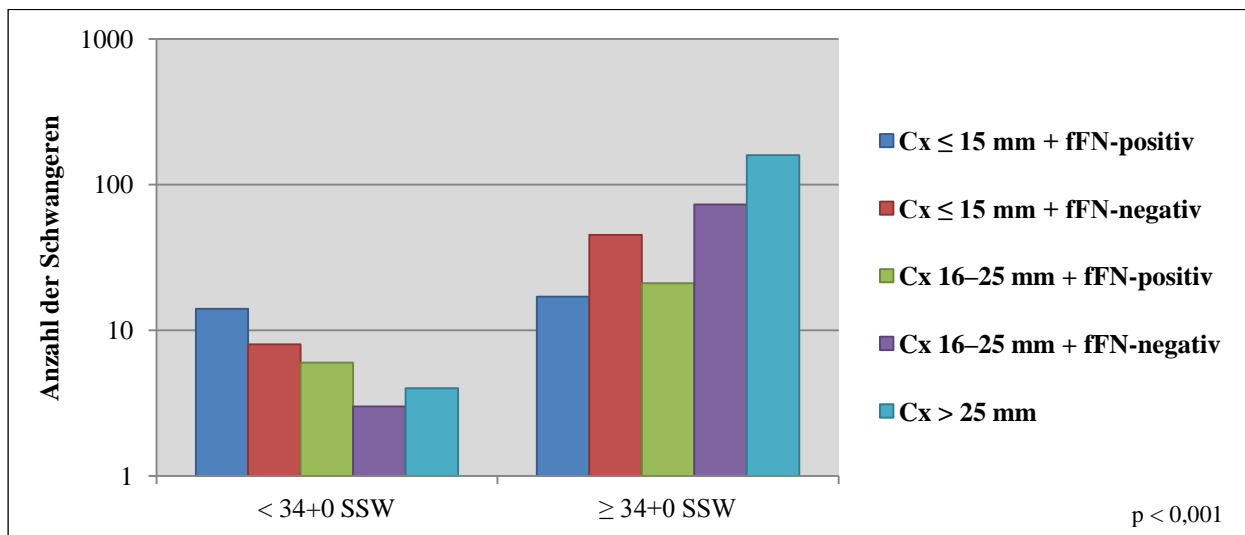


Abb. 29: Zervixlänge und fFN-Status bzgl. einer Geburt vor bzw. nach 34+0 SSW.

Tab. 23: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Kombination von Zervixlängenmessung und fFN für eine Geburt &lt; 34+0 SSW.

Cx	< 34 SSW	≥ 34 SSW	Sens.	Spez.	PPW	NPW
<i>fFN-negativ</i>						
≤ 10 mm	3	21	23,1	92,3	12,5	96,2
> 10 mm	10	250				
≤ 15 mm	8	45	61,5	83,4	15,1	97,8
> 15 mm	5	226				
≤ 20 mm	9	86	69,2	68,3	9,5	97,9
> 20 mm	4	185				
≤ 25 mm	11	118	84,6	56,5	8,5	98,7
> 25 mm	2	153				
<i>fFN-positiv</i>						
≤ 10 mm	10	12	45,5	72,7	45,5	72,7
> 10 mm	12	32				
≤ 15 mm	14	17	63,6	61,4	45,2	77,2
> 15 mm	8	27				
≤ 20 mm	17	32	77,3	27,3	34,7	70,6
> 20 mm	5	12				
≤ 25 mm	20	38	90,9	13,6	34,5	75,0
> 25 mm	2	6				

4.6.1.3. Für eine Geburt < 32+0 SSW (19/280)

In Abb. 30 ist gut zu erkennen, welche beiden Gruppen den größten Anteil an Patientinnen liefern, die vor 32+0 SSW geboren haben. Ausschlaggebend war eine Cx ≤ 15 mm, unabhängig vom fFN-Status. Bei diesem *Cut-off* und negativem fFN wurde ein NPW für eine Frühgeburt < 32+0 SSW von fast 99 % erreicht. Für einen *Cut-off* von 25 mm und negativem Testergebnis lagen die Sens. und der NPW bei 100 %. Das heißt, eine symptomatische Schwangere, die sich vor 32+0 SSW vorstellt und eine Cx > 25 mm mit einem negativen fFN-Test aufweist, wird mit 100 %iger Wahrscheinlichkeit nicht vor 32+0 SSW gebären. Im Gegensatz dazu hatten Schwangere mit einer sehr kurzen Cx ≤ 15 mm und positivem fFN eine über 40-fache Risikoerhöhung für eine Frühgeburt vor 32+0 SSW im Vergleich zu Schwangeren mit einer Cx > 25 mm. Die PPW waren mit Werten unter 10 % allseits nur niedrig. Die zugehörigen Häufigkeiten und Gütekriterien finden sich in Tab. 24 wieder. Auch bei einem positiven Test ist

bei nur max. 40 % der Fälle, trotz extrem verkürzter Cx, eine Frühgeburt vor 32+0 SSW vorhersagbar.

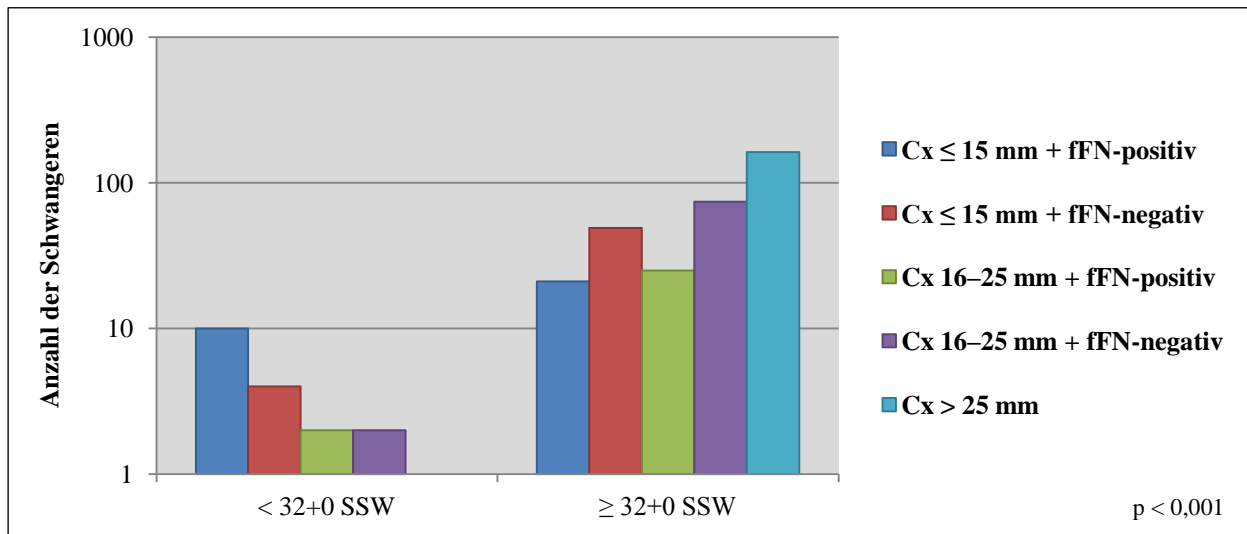


Abb. 30: Zervixlänge und fFN-Status bzgl. einer Geburt vor bzw. nach 32+0 SSW.



Tab. 24: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Kombination von Zervixlängenmessung und fFN für eine Geburt &lt; 32+0 SSW.

Cx	< 32 SSW	≥ 32 SSW	Sens.	Spez.	PPW	NPW
<i>fFN-negativ</i>						
≤ 10 mm	1	19	16,7	91,4	4,6	97,6
> 10 mm	5	203				
≤ 15 mm	4	38	66,7	82,9	9,5	98,9
> 15 mm	2	184				
≤ 20 mm	4	71	66,7	68,0	5,3	98,7
> 20 mm	2	151				
≤ 25 mm	6	96	100,0	56,8	5,9	100,0
> 25 mm	0	126				
<i>fFN-positiv</i>						
≤ 10 mm	8	11	61,5	71,8	42,1	84,8
> 10 mm	5	28				
≤ 15 mm	10	18	76,9	53,8	35,7	87,5
> 15 mm	3	21				
≤ 20 mm	12	27	92,3	30,8	30,8	92,3
> 20 mm	1	12				
≤ 25 mm	12	33	92,3	15,4	26,7	85,7
> 25 mm	1	6				

4.6.1.4. Für eine Geburt < 30+0 SSW (7/207)

Bei keiner Patientin mit einer verkürzten Cx und negativem fFN kam es zu einer Geburt vor 30 vollendeten SSW. Lediglich die Schwangeren mit einer extrem verkürzten Cx ≤ 15 mm und positivem fFN bildeten das Risikokollektiv für eine vorzeitige Geburt (s. Abb. 31). Da mit beiden Tests allein vor 30+0 SSW bereits höchste Sens. und NPW erreicht wurden, ist eine Verbesserung durch die Kombination (v. a. Cx und fFN-negativ) im Kollektiv nicht mehr möglich gewesen. Die entsprechenden Häufigkeiten und statistischen Gütekriterien sind in Tab. 25 ersichtlich.

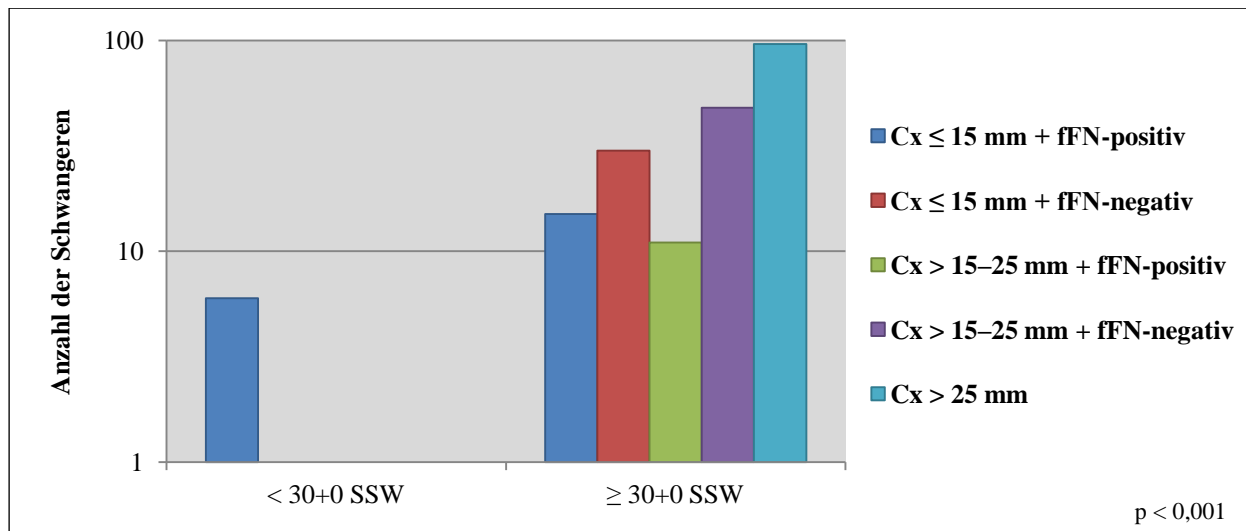


Abb. 31: Zervixlänge und fFN-Status bzgl. einer Geburt vor bzw. nach 30+0 SSW.

Tab. 25: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Kombination von Zervixlängenmessung und fFN für eine Geburt &lt; 30+0 SSW.

Cx	< 30 SSW	≥ 30 SSW	Sens.	Spez.	PPW	NPW
<i>fFN-negativ</i>						
≤ 10 mm	0	15	-	100,0	0	100,0
> 10 mm	0	153	-			
≤ 15 mm	0	30	-	82,1	0	100,0
> 15 mm	0	138	-			
≤ 20 mm	0	57	-	66,1	0	100,0
> 20 mm	0	111	-			
≤ 25 mm	0	78	-	53,6	0	100,0
> 25 mm	0	90	-			
<i>fFN-positiv</i>						
≤ 10 mm	6	10	85,7	68,8	37,5	95,6
> 10 mm	1	22				
≤ 15 mm	7	15	100,0	53,1	31,8	100,0
> 15 mm	0	17				
≤ 20 mm	7	23	100,0	28,1	23,3	100,0
> 20 mm	0	9				
≤ 25 mm	7	26	100,0	18,8	21,2	100,0
> 25 mm	0	6				

4.6.1.5 Für eine Geburt < 28+0 SSW (6/142)

Für diese Auswertung verblieb nur noch eine Subgruppe von sechs Schwangeren mit einer extrem verkürzten  $Cx \leq 10$  mm und positivem Nachweis von fFN (s. Abb. 32). Hiermit ergaben sich im Vergleich die besten prädiktiven Werte bei einer  $Cx$  von 10 mm. Da die Fallzahl in dieser Gruppe nur noch sehr klein war, bestand statistisch gesehen keine Chance einen besseren PPW zu erreichen, dafür wurden aber die Sens., Spez. und der NPW größtmöglich (s. Tab. 26).

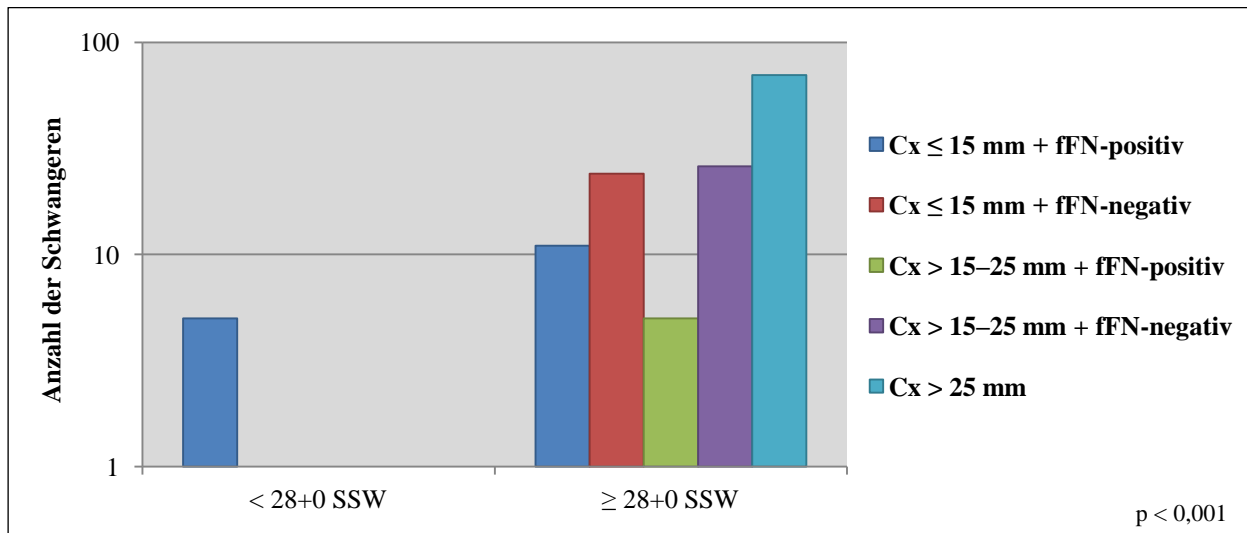


Abb. 32: Zervixlänge und fFN-Status bzgl. einer Geburt vor bzw. nach 28+0 SSW.

Tab. 26 : Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Kombination von Zervixlängenmessung und fFN für eine Geburt &lt; 28+0 SSW.

Cx	< 28 SSW	≥ 28 SSW	Sens.	Spez.	PPW	NPW
<i>fFN-negativ</i>						
≤ 10 mm	0	14	-	90,2	0	100,0
> 10 mm	0	129	-	80,4	0	100,0
≤ 15 mm	0	28	-	66,4	0	100,0
> 15 mm	0	115	-	55,9	0	100,0
≤ 20 mm	0	48	-			
> 20 mm	0	95	-			
≤ 25 mm	0	63	-			
> 25 mm	0	80	-			
<i>fFN-positiv</i>						
≤ 10 mm	6	8	100,0	60,0	42,9	100,0
> 10 mm	0	12	100,0	45,0	35,3	100,0
≤ 15 mm	6	11	100,0	25,0	28,6	100,0
> 15 mm	0	9	100,0	20,0	27,3	100,0
≤ 20 mm	6	15				
> 20 mm	0	5				
≤ 25 mm	6	16				
> 25 mm	0	4				

#### 4.6.1.6 Für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen (22/350)

Betrachtet man die Anzahl an Schwangeren, die in einem 14-tägigen Intervall ab Aufnahme gebären, fällt auf, dass es sich auch hier zum größten Teil (über 40 %) um jene Hochrisikoschwangeren mit einer symptomatischen Verkürzung der Cx unter 15 mm bei positivem fFN handelt; gefolgt von Patientinnen mit einer intermediären Verkürzung von 16–25 mm Zervixlänge und fFN-positivem Test, aber im Vergleich auch einem ebenso gleichmessenden Teil von Schwangeren (18 %), die den bisherigen *Cut-off* von 25 mm weit überschreiten. Diese hatten retrospektiv zu 75 % einen negativen fFN-Test und haben zwischen 33+4 SSW und 34+5 SSW geboren. Der Großteil der untersuchten Patientinnen (92 %) gebar jedoch trotz Symptomen und teilweise vorzeitiger Zervixreifung weit mehr als 14 Tage nach der Aufnahmeuntersuchung (s. Abb. 33).

Bezogen auf die Vorhersagewerte für diesen klinisch wichtigen Zeitraum von zwei Wochen nach Erstvorstellung, lieferte der Grenzwert von 25 mm und negativem fFN den höchsten NPW von 98 % zum Ausschluss einer drohenden Frühgeburt (s. Tab. 27).

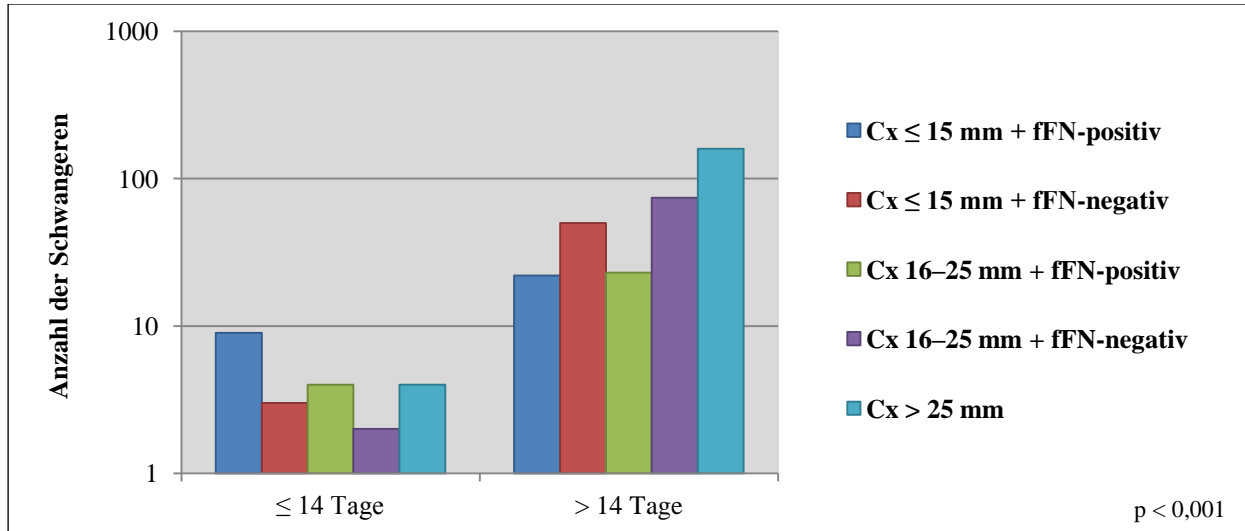


Abb. 33: Zervixlänge und fFN-Status bzgl. einer Geburt innerhalb von 14 Tagen.

Tab. 27: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Kombination von Zervixlängenmessung und fFN für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen.

Cx	≤ 14 Tage	> 14 Tage	Sens.	Spez.	PPW	NPW
<i>fFN-negativ</i>						
≤ 10 mm	1	23	12,5	91,7	4,2	97,3
> 10 mm	7	253				
≤ 15 mm	3	50	37,5	81,9	5,7	97,8
> 15 mm	5	226				
≤ 20 mm	4	91	50,0	67,0	4,2	97,9
> 20 mm	4	185				
≤ 25 mm	5	124	62,5	55,1	3,9	98,1
> 25 mm	3	152				
<i>fFN-positiv</i>						
≤ 10 mm	7	15	50,0	71,2	31,8	84,1
> 10 mm	7	37				
≤ 15 mm	9	22	64,3	57,7	29,0	85,7
> 15 mm	5	30				
≤ 20 mm	11	38	78,6	26,9	22,5	82,4
> 20 mm	3	14				
≤ 25 mm	13	45	92,9	13,7	22,4	87,5
> 25 mm	1	7				

#### 4.6.1.7 Für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen (14/350)

Im Intervall bis sieben Tage nach Studieneinschluss kam es bei 14 der untersuchten 350 Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen zur Geburt (s. Abb. 34). Mit einer doppelt so hohen Häufigkeit waren dies Patientinnen mit einer Zervix unter 25 mm und einem fFN-Wert über 50 ng/ml (positiv) im Vergleich zu denen mit vorzeitiger Zervixreifung und negativem fFN (8 vs. 4). Ausnahmslose Risikogruppe bleibt der gleiche (sehr kleine) verbleibende Anteil von 6 Schwangeren mit einer extrem verkürzten Cx ≤ 10 mm und positivem fFN (s. Tab. 28). Mit der Kombination von Cx und fFN konnte in der sehr kurzen Vorhersage von einer Woche mit einer Wahrscheinlichkeit von über 99 % bei guter Sens. und Spez. eine Frühgeburt bei symptomatischen Schwangeren mit einem *Cut-off* der Cx von 25 mm und negativem fFN-Status ausgeschlossen werden.

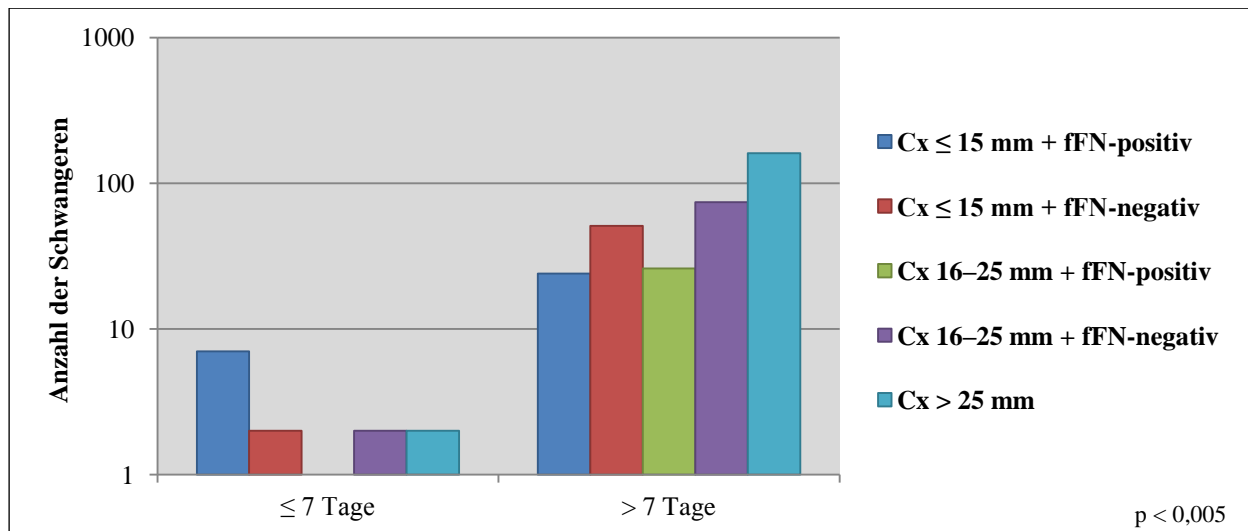


Abb. 34: Zervixlänge und fFN-Status bzgl. einer Geburt innerhalb von 7 Tagen.

Tab. 28: Häufigkeiten und statistische Gütekriterien der Kombination von Zervixlängenmessung und fFN für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen.

Cx	≤ 7 Tage	> 7 Tage	Sens.	Spez.	PPW	NPW
<i>fFN-negativ</i>						
≤ 10 mm	0	24	0	91,4	0	98,1
> 10 mm	5	255				
≤ 15 mm	2	51	40,0	81,7	3,8	98,7
> 15 mm	3	228				
≤ 20 mm	3	92	60,0	67,0	3,2	98,9
> 20 mm	2	187				
≤ 25 mm	4	125	80,0	55,2	3,1	99,4
> 25 mm	1	154				
<i>fFN-positiv</i>						
≤ 10 mm	6	16	66,7	71,9	27,3	93,2
> 10 mm	3	41				
≤ 15 mm	7	24	77,8	57,9	22,6	94,3
> 15 mm	2	33				
≤ 20 mm	8	41	88,9	28,1	16,3	94,1
> 20 mm	1	16				
≤ 25 mm	8	50	88,9	12,3	13,8	87,5
> 25 mm	1	7				

#### 4.6.2. Kaplan-Meier-Analyse

##### 4.6.2.1. Zervixlänge, fetales Fibronektin und Gestationsalter

Eine Cx < 25 mm, kombiniert mit einem positiven Nachweis von fFN, war im Median mit einem niedrigeren GA zur Geburt assoziiert als im Vergleich zu einer Cx < 25 mm mit negativem fFN bzw. einer Cx > 25 mm ohne Abhängigkeit vom fFN-Status. Dies wurde nicht nur anhand der medianen GA zur Geburt deutlich (s. Tab. 29), sondern auch durch die grafische Darstellung nach Kaplan und Meier (s. Abb. 35). Beim Log-rank-Test zum Vergleich der Kurven ergab sich ein  $\chi^2$  von 103,924, womit insgesamt eine signifikant unterschiedlich lange Schwangerschaftsdauer in Abhängigkeit von der Cx und dem fFN-Status nachgewiesen werden konnte ( $p = 0,000$ ). Hinsichtlich des paarweisen Vergleichs der einzelnen Kurven untereinander (s. Tab. 30) zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Schwangerschaftsdauer zwischen Patientinnen mit jeglicher Cx und negativem fFN und Patientinnen mit einer Cx  $\leq 25$  mm und positivem fFN. Hingegen ließ sich zwischen Patientinnen mit einer Cx  $\leq 15$  mm und positivem fFN sowie Schwangeren mit einer Cx von 16–25 mm bei positivem fFN-Status keine signifikant unterschiedliche Schwangerschaftsdauer nachweisen ( $\chi^2 = 2,371$ ,  $p = 0,124$ ). Auch zwischen Schwangeren mit einer verkürzten Cx zwischen 16 und 25 mm und negativem fFN sowie Schwangeren mit einer Cx > 25 mm bestand kein Unterschied hinsichtlich ihres medianen GA zur Geburt (38+5 SSW vs. 38+6 SSW). Ihre Kurven zeigten einen fast identischen Verlauf, was auch der Log-rank-Test beim paarweisen Vergleich bestätigte ( $\chi^2 = 0,156$ ,  $p = 0,693$ ). Betrachtet man die medianen GA zur Geburt der einzelnen Gruppen, wird der Zugewinn der Kombination von Cx und fFN im Vergleich zur alleinigen Risikobeurteilung durch die Cx deutlich. Es zeigte sich ein entscheidender Unterschied in der Schwangerschaftsdauer bei Patientinnen mit einer intermediären Cx (16–25 mm), abhängig davon, ob sie fFN-positiv (medianes GA 36+1 SSW) oder -negativ (medianes GA 38+5 SSW) waren. Die beiden zugehörigen Kurven verlaufen strikt getrennt voneinander, wohingegen die Patientinnen nach bisheriger Standard-Methode, der alleinigen Zervixlängenmessung, alle gleichermaßen einer Gruppe zugeordnet werden, obwohl sie anhand des zusätzlich angewendeten fFN-Tests ein unterschiedlich hohes Risiko für eine vorzeitige Geburt aufweisen. Auch zwischen Patientinnen mit einer extrem verkürzten Cx  $\leq 15$  mm zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $\chi^2 = 20,648$ ,  $p = 0,000$ ) in der Schwangerschaftsdauer, abhängig davon, ob sie fFN-positiv oder -negativ waren.



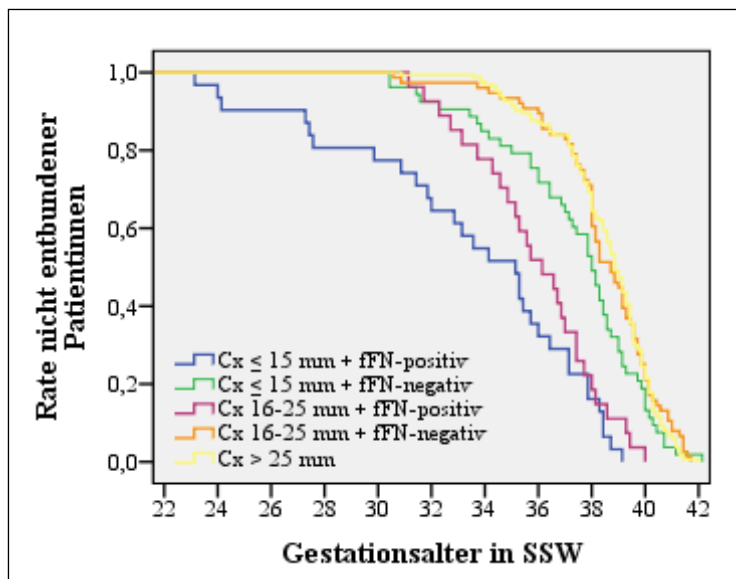


Abb. 35: Kaplan-Meier-Kurven für die Schwangerschaftsdauer in Abhängigkeit von der Zervixlänge und dem fFN-Status.

Tab. 29: Medianes GA der Schwangeren zur Geburt bei entsprechender Zervixlänge und entsprechendem fFN-Status.

Cx + fFN-Status	GA in SSW	95 %-KI	
		unterer Wert	oberer Wert
Cx ≤ 15 mm + fFN-positiv	35+1	32,806	37,480
Cx ≤ 15 mm + fFN-negativ	38+0	37,321	38,679
Cx 16–25 mm + fFN-positiv	36+1	34,447	37,839
Cx 16–25 mm + fFN-negativ	38+5	37,901	39,528
Cx > 25 mm	38+6	38,517	39,198
insgesamt	38+2	38,034	38,537

Tab. 30: Ergebnisse des Log-rank-Tests zum paarweisen Vergleich der Kurven.

Cx + fFN	Cx ≤ 15 mm + fFN-positiv		Cx ≤ 15 mm + fFN-negativ		Cx 16–25 mm + fFN-positiv		Cx 16–25 mm + fFN-negativ		Cx > 25 mm	
	$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.
Cx ≤ 15 mm + fFN-positiv			20,648	0,000	2,371	0,124	50,759	0,000	80,904	0,000
Cx ≤ 15 mm + fFN-negativ	20,648	0,000			9,081	0,003	3,127	0,077	3,895	0,048
Cx 16–25 mm + fFN-positiv	2,371	0,124	9,081	0,003			28,511	0,000	40,036	0,000
Cx 16–25 mm + fFN-negativ	50,759	0,000	3,127	0,077	28,511	0,000			0,156	0,693
Cx > 25 mm	80,904	0,000	3,895	0,048	40,036	0,000	0,156	0,693		

#### 4.6.2.2. Zervixlänge, fetales Fibronektin und Aufnahme-Geburtsintervall

Schwangere mit einer Cx ≤ 25 mm und positivem fFN-Status zeigten im Mittel ein kürzeres AGI im Vergleich zu allen anderen Schwangeren. Anhand der folgenden Darstellungen wird das Ergebnis grafisch (s. Abb. 36) bzw. in Zahlen (s. Tab. 31) sichtbar. Folgt man der Log-rank-Teststatistik, ergab sich ein signifikanter Unterschied im Intervall von der Aufnahme bis zur Geburt in Abhängigkeit von der Cx und dem fFN-Ergebnis ( $\chi^2 = 31,657$ ,  $p = 0,000$ ). Vergleicht man die Kurven der einzelnen Gruppen untereinander, zeigte sich, dass alle Patientinnen mit negativem fFN-Status, unabhängig von ihrer Cx, signifikant unterschiedlich lange AGI aufwiesen im Vergleich zu allen Patientinnen mit einer Cx ≤ 25 mm und positivem fFN. Im Gegensatz dazu gab es statistisch keinen Unterschied zwischen Patientinnen mit einer Cx ≤ 15 mm sowie positivem fFN und jenen mit einer Cx von 16–25 mm sowie positivem fFN-Status (s. Tab. 32). Die Kaplan-Meier-Kurven dieser beiden Gruppen zeigen einen fast identischen Verlauf. Ihre AGI waren im Median mit 40 bzw. 33 Tagen deutlich am kürzesten. Auffällig ist, dass mit einer Differenz von sieben Tagen das AGI von Patientinnen mit einer Cx von 16–25 mm noch kürzer war als das von Patientinnen mit einer Cx ≤ 15 mm. Berücksichtigt man die GA zur Aufnahme dieser beiden Gruppen, zeigt sich, dass jene Schwangeren mit einer Cx ≤ 15 mm und positivem fFN deutlich früher eingeschlossen wurden als jene mit einer intermediären Cx und positivem fFN-Nachweis (27. SSW vs. 30. SSW).

Der Verlauf der Kurven von Patientinnen mit negativem fFN-Status, unabhängig von der Cx, sowie der Kurvenverlauf von Patientinnen mit einer Cx > 25 mm gestaltet sich gleichermaßen ähnlich, sodass bei der Schwangerschaftsdauer, v. a. ab einem AGI > 70 Tage, fast kein

Unterschied mehr zwischen den Gruppen sichtbar ist. Dies zeigt sich auch anhand des Log-rank-Tests, indem beim paarweisen Vergleich zwischen diesen Kurven kein signifikanter Unterschied festgestellt werden kann ( $\chi^2 = 0,039$ ,  $p = 0,844$  bzw.  $\chi^2 = 1,036$ ,  $p = 0,309$ ).

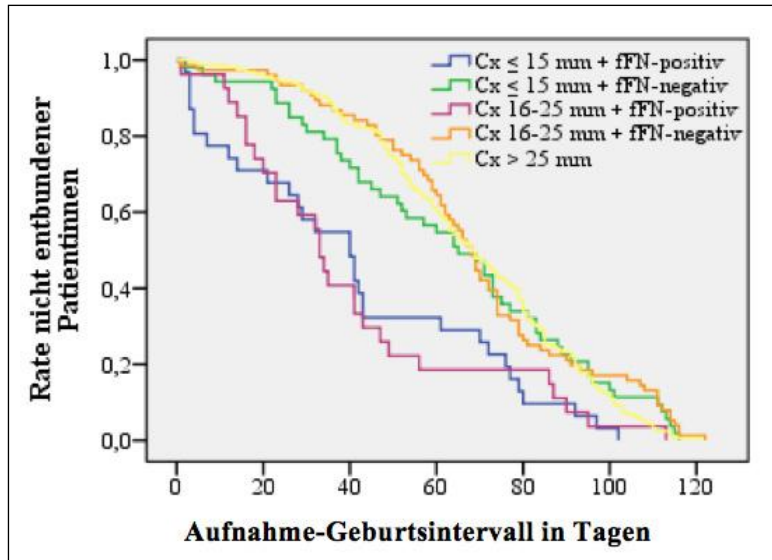


Abb. 36: Kaplan-Meier-Kurven für das AGI in Abhängigkeit von der Zervixlänge und dem fFN-Status.

Tab. 31: Medianes AGI der Schwangeren bei entsprechender Zervixlänge und entsprechendem fFN-Status.

Cx + fFN-Status	AGI in Tagen	95 %-KI	
		unterer Wert	oberer Wert
Cx ≤ 15 mm + fFN-positiv	40	26,911	53,089
Cx ≤ 15 mm + fFN-negativ	65	50,734	79,266
Cx 16–25 mm + fFN-positiv	33	29,608	36,392
Cx 16–25 mm + fFN-negativ	68	63,730	72,270
Cx > 25 mm	68	61,049	74,951
insgesamt	64	59,834	68,166

Tab. 32: Ergebnisse des Log-rank-Tests zum paarweisen Vergleich der Kurven.

Cx + fFN	Cx ≤ 15 mm + fFN-positiv		Cx ≤ 15 mm + fFN-negativ		Cx 16–25 mm + fFN-positiv		Cx 16–25 mm + fFN-negativ		Cx > 25 mm	
	$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.
Cx ≤ 15 mm + fFN-positiv			8,269	0,004	0,002	0,967	12,955	0,000	17,051	0,000
Cx ≤ 15 mm + fFN-negativ	8,269	0,004			8,333	0,004	0,295	0,587	0,039	0,844
Cx 16–25 mm + fFN-positiv	0,002	0,967	8,333	0,004			14,440	0,000	14,804	0,000
Cx 16–25 mm + fFN-negativ	12,955	0,000	0,295	0,587	14,440	0,000			1,036	0,309
Cx > 25 mm	17,051	0,000	0,039	0,844	14,804	0,000	1,036	0,309		

## 5. Diskussion

Die Frühgeburt, definiert als Geburt vor 37+0 SSW, ist nach wie vor eines der zentralen Probleme unserer modernen Geburtshilfe. Ihre Pathogenese ist komplex und multifaktoriell. Trotz der Kenntnisse über mögliche Risikofaktoren und des medizinischen Fortschritts in der Diagnostik und Behandlung wurden im Jahr 2010 weltweit ca. 15 Mio. Kinder frühgeboren (11 % aller Lebendgeburten) mit steigender Tendenz.<sup>81,82</sup> Noch vor der Pneumonie und den peripartalen Komplikationen ist die Frühgeburt für den weitaus größten Teil neonataler Morbidität und Mortalität verantwortlich (bspw. im Jahr 2016 in 35 % der 2,6 Mio. Todesfälle).<sup>1,82</sup> Aufgrund der daraus resultierenden teilweise schwerwiegenden individuellen und gesellschaftlichen Folgen steht im Fokus aller präventiven Maßnahmen zur Vermeidung v. a. einer spontanen Frühgeburt die Verbesserung der Chancen im Überleben eines Frühchens.

Im klinischen Gebrauch hat sich die transvaginale sonografische Zervixlängenmessung als ein reliables Diagnostikum bei fraglichen Frühgeburtsbestrebungen etabliert. Alle Anforderungen an ein gutes und vergleichsweise kostengünstiges Screening-Verfahren werden erfüllt.<sup>46,55</sup> Unter der Zuhilfenahme eines biochemischen Markers wie fFN ist eine weitere Optimierung in der Risikoeinschätzung möglich.

Das Ziel unserer prospektiven Kohortenstudie war die Evaluierung des Frühgeburtsrisikos bei symptomatischen Einlingsschwangeren zwischen 22+0 SSW und 33+6 SSW. Die Bestimmung des Risikos erfolgte durch die Auswertung der zur Aufnahme sonografisch eruierten Zervixlänge (TVUS) und des qualitativen fFN-Tests (*Full Term*<sup>®</sup>, *Hologic*).

Als primäre Endpunkte definierten wir die Prävalenz an Frühgeburten vor vollendeten 37 und 34 SSW im Studienkollektiv. In Abhängigkeit vom GA werteten wir Angaben für das Risiko einer Frühgeburt, bezogen auf die Cx und den fFN-Status – jeweils als einzelne Prädiktoren sowie deren Kombination –, aus. Mittels ROC untersuchten wir die Genauigkeit der sonografischen Zervixlängenmessung als alleinigen Parameter. In der Auswertung der Schwangerschaftsdauer (GA und AGI) der jeweiligen Patientinnen-Gruppen fanden Überlebenszeitanalysen nach Kaplan und Meier Anwendung.

Das Studienkollektiv umfasste 350 Schwangere, bei denen zum Zeitpunkt der Aufnahme vorzeitige Wehen diagnostiziert wurden. Betrachtet man die statistischen Eckdaten der Kohorte wie Durchschnittsalter (29 Jahre) oder durchschnittlicher BMI vor Schwangerschaftseintritt (24,1 kg/m<sup>2</sup>) entsprechen unsere Werte dem deutschen Bundesdurchschnitt (durchschnittliches Alter der Mutter beim ersten Kind 29 Jahre, durchschnittlicher BMI von Frauen zwischen 25 und

30 Jahren  $23,1 \text{ kg/m}^2$ )<sup>83</sup>. Aber auch Tsoi et al. beschreiben ähnliche Charakteristika ihrer Studienpopulation wie ein medianes Alter von 27 Jahren (16–41 Jahre) oder einen medianen BMI von  $24 \text{ kg/m}^2$  ( $14\text{--}45 \text{ kg/m}^2$ ), sodass diese Studie von 2006 durchaus auch für weitere Vergleiche berücksichtigt werden kann.<sup>4</sup>

Das durchschnittliche GA zum Studieneinschluss lag bei 29+0 SSW, jenes zur Geburt bei 38+2 SSW. Vergleicht man unsere Werte mit denen anderer Studien mit ähnlichem Risikokollektiv, können Parallelen festgestellt werden. Tekesin et al. geben ein mittleres GA zur Aufnahme von  $29,7 \pm 3,8$  SSW und  $37,9 \pm 2,9$  SSW zur Geburt an.<sup>84</sup> Gomez und Kollegen berichten von einem mittleren GA von  $31,7 \pm 2,8$  SSW zum Einschluss und  $37,5 \pm 2,8$  SSW zur Geburt.<sup>85</sup> Das mittlere AGI unserer Population lag bei 64 Tagen, im Vergleich dazu bei Gomez hingegen deutlich niedriger bei  $41,2 \pm 28,1$  Tagen. Obwohl gleichermaßen über die Hälfte ihrer Patientinnen trotz Symptomen eine  $Cx \geq 30$  mm hatte, kann die höhere Anzahl an Geburten innerhalb von sieben (13,0 %) und 14 Tagen (15,8 %) bei Gomez et al. für den differenten Wert ursächlich sein. Ein möglicher Grund hierfür: Schwangere mit Blutung als Ursache der vorzeitigen Wehen waren im Vergleich zu unserer Studie nicht ausgeschlossen.<sup>85</sup>

Bezogen auf das Risikoprofil unserer Patientinnen handelte es sich um ein nicht selektiertes Kollektiv. Sowohl Frauen mit niedrigerem Risiko, vorzeitig zu gebären, wie bspw. Nullipara ohne geburtshilflich belastete Anamnese (125/350), als auch Schwangere mit höherem Risiko, wie z. B. Mehrgebärende (59/350) oder Patientinnen mit einer Frühgeburt in einer vorausgegangenen Schwangerschaft (40/167), waren vertreten.

Für 64,3 % unserer Studienpatientinnen war es nicht die erste Schwangerschaft, wobei je eine Hälfte der Gesamtheit noch kein Kind geboren hat (52,3 %) und die andere mindestens eins und mehr (47,7 %). Knapp 24 % der Frauen, die bereits mindestens ein Kind geboren haben, gaben anamnestisch eine Frühgeburt in einer vorherigen Schwangerschaft an. Fast die Hälfte der Patientinnen (17/38), die vor 37+0 SSW gebären, hatte nach eigenen Angaben auch bereits mindestens eine Frühgeburt vor 37 vollendeten SSW in der Vorgeschichte. Dabei wird eine Frühgeburt in einer vorausgegangenen Schwangerschaft mit einem bis zu 2,5-fach höheren Risiko als der bekannterweise am stärksten wiegende Risikofaktoren für die aktuelle Schwangerschaft angesehen.<sup>6,20,21,31</sup> Trat in der vergangenen Schwangerschaft eine Frühgeburt vor 35 vollendeten SSW auf, besteht ein Wiederholungsrisiko von 16 % in der Folgeschwangerschaft.<sup>86</sup> Bei anamnestisch zwei bis drei Frühgeburten vor 34+0 SSW sind es sogar 41 % bzw. 67 % Risikoerhöhung für ein erneutes Auftreten.<sup>86</sup> Hierbei wird eine postpartal persistierende oder erneute intrauterine bakterielle Infektion als wahrscheinlichste Ursache angesehen. Gleichermäßen können maternale Grunderkrankungen wie Diabetes, Hypertonus

oder Adipositas in einer Folgeschwangerschaft fortbestehen und wiederum Risikofaktoren für eine erneute Frühgeburt darstellen.<sup>2</sup>

Bei der Verteilung der Patientinnen entsprechend dem GA zum Studieneinschluss konnten für jedes GA-Intervall in etwa gleich viele Schwangere zur Auswertung herangezogen werden, sodass die Ergebnisse dahingehend nicht von einer bestimmten GA-Gruppe dominiert wurden.

Beim GA der Schwangeren zur Geburt zeigte sich, dass trotz Symptomatik über 70 % (255/350) keine Frühgeburt hatten. 63,2 % aller Frühgeborenen (60/95) wurden zwischen 34+0 SSW und 36+6 SSW geboren und hatten damit als sog. *late preterms* den größten Anteil (zum Vergleich weltweit 60–70 %)<sup>2,5</sup>.

Bei 95 Schwangeren kam es zur Geburt vor 37+0 SSW, bei 35 Patientinnen vor 34+0 SSW. Dies entspricht einer Frühgeburtenrate von 27,1 % bzw. 10 %. Damit lag die Frühgeburtenrate < 37+0 SSW in unserem Kollektiv um das Dreifache höher als im Vergleich zur seit Jahren stabilen bundesweiten Rate von rund 9 % (bspw. 8,6 % in den Jahren 2016 und 2017)<sup>87</sup>. Orientierend gehört die Frühgeburtenrate in Deutschland trotz des hohen medizinischen Versorgungsniveaus zu einer der höchsten in Europa. Dieser deutliche Unterschied der Prävalenzen liegt u. a. darin begründet, dass es sich bei unseren zwei Geburtskliniken ausschließlich um Perinatalzentren der höchsten Versorgungsstufe handelt. Dadurch kam es vergleichsweise vermehrt zum Einschluss von symptomatischen Schwangeren mit niedrigerem GA und so gesehen höherem Risiko, vorzeitig zu gebären. Denn fast die Hälfte der Patientinnen (40,6 %) hatte zur Präsentation ein GA < 28+0 SSW. Jedoch sind die genannten Raten im Vergleich zur internationalen Studienlage durchaus wiederzuerkennen. Bspw. berichten Tekesin et al. von 26,5 % (31/86) bzw. 11,5 % (13/104) vorzeitiger Entbindungen < 37+0 SSW bzw. < 34+0 SSW.<sup>84</sup> Auch hier bestand die Studienpopulation aus symptomatischen Einlingsschwangeren unterschiedlichen Risikos für das Auftreten einer Frühgeburt. Laut einem systematischen Review über fünf bzw. drei Studien, in denen die Screening-Effektivität von Cx und fFN untersucht wurde, betrug die Gesamtrate an Frühgeburten vor 37 vollendeten SSW 30,2 % (95 %-KI 25,9–34,7 %) bzw. vor 34 vollendeten SSW 14,6 % (95 %-KI 10,7–19,2 %).<sup>3</sup> Bei 4 % unserer Patientinnen (14/350) kam es zur Geburt innerhalb von sieben Tagen, bei 6,3 % (22/350) innerhalb von 14 Tagen. Damit decken sich unsere Werte mit denen aus dem gleichen Review über drei vornehmlich prospektive Kohortenstudien: Innerhalb von sieben Tagen kam es bei 3,6 % (95 %-KI 1,6–7,1 %) zur vorzeitigen Geburt und innerhalb von 14 Tagen bei 4,4 % (95 %-KI 2,2–8,0 %).<sup>3</sup> Da in diesem Überblick allerdings auch Studien ausgewertet wurden, in denen im Gegensatz zu unserer auch symptomatische Mehrlingsschwangerschaften inbegriffen waren, liegen ihre Raten teilweise höher als in unserer Kohorte.

Die Tatsache, dass trotz Symptomatik über 90 % der Schwangeren nicht innerhalb der nächsten 14 Tage gebären, spiegelt die Problematik in der Unterscheidung von sog. echten und falschen Wehen bzw. in der gänzlichen Diagnostik einer drohenden Frühgeburt wider. Entsprechend dem internationalen Standard, wie bspw. der Festlegung der *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG), sowie gemäß den deutschen Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sind vorzeitige Wehen mit Frequenzen von vier Wehen in 20 Minuten bzw. acht in einer Stunde definiert. Bezüglich der Intensität sollen sie als schmerzhaft und palpabel wahrgenommen werden.<sup>43</sup> Aus dem Klinikalltag ist allerdings bekannt, dass es durchaus tokografisch nachweislich zervixwirksame Wehen gibt, die von der Patientin subjektiv nicht wahrgenommen werden. Andererseits gibt es Frauen, die sehr sensibel auf eine vermehrte z. T. physiologische Uteruskontraktilität reagieren, wodurch sich bestätigt, wie stark die subjektive Wahrnehmung variiert. Das Tokogramm hilft hierbei, die Wehentätigkeit zu objektivieren.<sup>39</sup>

Des Weiteren wissen wir, dass es zu einer Verkürzung der funktionellen Cx und Erweiterung des MM auch in Abwesenheit von Wehen kommen kann, wobei man hier von einer isolierten Zervixinsuffizienz als einen weiteren wichtigen Risikofaktor für eine Frühgeburt spricht. Gründe für eine Zervixinsuffizienz (betrifft ca. 1 % aller Schwangerschaften) können sowohl angeboren (z. B. Abnormalitäten im Kollagenstoffwechsel) als auch – was weitaus häufiger der Fall ist – erworben sein.<sup>28,58</sup> Vorausgegangene geburtshilfliche Traumen, mechanische Dilatation bei vorangegangenen gynäkologischen Eingriffen und die operative Behandlung eines Zervix-Karzinoms stellen erworbene Risikofaktoren für eine insuffiziente Cx dar.<sup>28</sup>

Ein großer Teil der Schwangeren hatte trotz Symptomatik zum Studieneinschluss eine Cx über 25 mm (46,6 %). Die mediane Cx aller Studienteilnehmerinnen betrug genau 25 mm, bei einem Min. von 0 und einem Max. von 51 mm. Damit decken sich unsere Werte der medianen Cx zum Studieneinschluss mit denen von Fuchs et al. (23 mm)<sup>88</sup> und Tsoi et al. (24 mm)<sup>89</sup>, die vergleichbare Studien bzgl. der Evidenz der Zervix-Sonografie an symptomatischen Einlingsschwangeren durchführten. Demzufolge kann in der vorliegenden Promotion von realistischen Messwerten, bezogen auf ein ähnliches Studienkollektiv, ausgegangen werden.

Bekannt ist, dass das Risiko für eine Frühgeburt invers mit der Cx zur Aufnahme korreliert.<sup>57,90</sup> Dies konnte bereits durch eine Vielzahl an Studien belegt werden.<sup>28,55,62,91</sup> Auch wir konnten bei mäßigem Korrelationskoeffizienten (Kendalls  $\tau_b$  von 0,26 und 0,17) zeigen, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Cx zur Aufnahme und dem GA zur Geburt bzw. dem AGI gibt. Da aber nicht nur die Länge der Cx entscheidend für die Schwangerschaftsdauer ist,



sondern eine Reihe weiterer Einflussfaktoren, könnte dies eine Erklärung für die mäßige Korrelation sein.

Eine Cx > 30 mm hat einen NPW von 100 % für eine Frühgeburt vor 34 SSW bis 37 SSW.<sup>63</sup> Frauen mit einer Cx ≤ 25 mm und einem hohen Risiko, vorzeitig zu gebären, zeigen demnach ein um 3,3- bis 4,5-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu allen anderen Schwangeren, obwohl die Hälfte der Hochrisikoschwangeren mit einer Cx < 25 mm im TVUS bei 22 SSW nicht vor 35 SSW gebar. Hingegen wurde nur ein Prozent der Frauen ohne erhöhtes Risiko und einer Cx über der zehnten Perzentile bei negativem fFN vor 32+0 SSW entbunden.<sup>28</sup> In unserem Kollektiv kam es bei keiner Patientin mit einer Cx > 25 mm und einem negativem fFN zur Geburt vor 32+0 SSW, allerdings bei einer Schwangeren (0,75 %) mit rückblickend positivem fFN (Cx = 44 mm). Andererseits können wir von 36,9 % (69/187) bzw. 16,6 % (31/187) der Frauen mit einer Cx ≤ 25 mm berichten, die vor 37+0 SSW bzw. 34+0 SSW geboren haben. Innerhalb der nächsten sieben Tage kam es bei 6,4 % (12/187) der Patientinnen mit einer Cx ≤ 25 mm zur vorzeitigen Geburt, innerhalb der nächsten zwei Tage bei 2,1 % (4/187). Setzt man die Grenze bei einer Cx von 15 mm, zeigt sich prozentual gesehen ein stabiles Verhältnis: Bei 10,7 % (9/84) und 2,4 % (2/84) kam es zur Frühgeburt innerhalb von sieben und zwei Tagen. Bei gleichem *Cut-off* berichten Tsoi et al., die 510 symptomatische Patientinnen untersuchten, von 44,2 % (42/95) bzw. 22,1 % (21/95) der Schwangeren, bei denen es zu einer Geburt in den nächsten sieben bzw. zwei Tagen kam.<sup>4</sup> Ein höherer Anteil an Frauen afrikanischen Ursprungs – als demografischer Einflussfaktor auf das Frühgeburtsrisiko – kann eine Erklärung für die deutlich unterschiedlichen Werte sein. Außerdem waren Schwangere mit vaginaler Blutung (42/510) zum Studieneinschluss inbegriffen, wodurch ihre Studienpopulation zusätzlich als mehr risikobehaftet eingestuft werden muss als unsere, in der eine vaginale Blutung zur Präsentation als Ausschlusskriterium galt.

In der Risikobewertung zeigte sich laut unseren Berechnungen der beste *Cut-off* der Cx bei 25 mm für eine Frühgeburt vor 37+0 SSW, vor 34+0 SSW sowie vor 32+0 SSW. Bei niedrigerem GA waren bei einer Cx von 25 mm die Sens. und der NPW mit 100 % gleichermaßen am höchsten, allerdings konnten durch eine Absenkung des Grenzwertes für die Cx bessere Vorhersagen erreicht werden, betrachtet man zusätzlich die Spez. und den PPW des Verfahrens. Dabei entspricht eine gemessene Zervixlänge von 25 mm vor 34+0 SSW dem vielfach zitierten Grenzwert, wonach Schwangere mit einem erhöhten Risiko für eine spontane Frühgeburt identifiziert werden können.<sup>91</sup> Der *Cut-off* von 25 mm ließ sich auch in unserer Studie jeweils mit dem besten NPW, bezogen auf alle GA-Intervalle größer als 30+0 SSW, bestätigen. Für eine Geburt vor 37+0 SSW betrug dieser 84,4 %, vor 34+0 SSW 97,5 % und vor

32+0 SSW 99,2 %. Die Sens. lagen bei 72,6 %, 88,6 % bzw. 94,7 %, wobei sich Spez. von 53,7 %, 50,5 % und 50,6 % ergaben. Im Vergleich dazu berichten Iams et al. in ihrer Multicenter-Studie an 2.915 Einlingsschwangeren mit niedrigem Frühgeburtsrisiko von einer Sens., Spez. und NPW für eine Geburt vor 35 SSW bei einer  $Cx \leq 25$  mm (GA zur Präsentation 24 SSW) von 37,3 %, 92,2 % und 97,0 %.<sup>92</sup> Gomez et al. hingegen erreichen Werte von 73 %, 78 % und 83 % für das Risiko einer Frühgeburt  $< 36$  SSW, allerdings unter Berücksichtigung eines optimalen *Cut-offs* von 18 mm in ihrer Kohorte aus 59 symptomatischen Einlingsschwangeren.<sup>93</sup> Laut einer anderen Studie von Vendittelli et al. über 200 Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften hat eine  $Cx$  unter 30 mm eine Sens., Spez. und einen NPW von 83 %, 50 % und 80 % für eine Geburt vor 37 vollendeten SSW.<sup>94</sup>

Bei niedrigerem GA wie  $< 30+0$  SSW und  $< 28+0$  SSW ist theoretisch ein Herabsenken des Schwellenwertes der  $Cx$  auf bis zu 15 bzw. 10 mm zugunsten verbesserter Vorhersagewerte möglich. Die Sens., Spez., PPW und NPW vor 30+0 SSW, gemessen bei einer  $Cx$  von 15 mm, lagen bei 100 %, 77,5 %, 13,5 % und 100 %. Vor 28+0 SSW ergaben sich bei einer  $Cx$  von 10 mm Werte von 100 %, 85,5 %, 23,1 % und 100 %. Ein direkter Vergleich mit Werten anderer Arbeiten ist nahezu unmöglich, da nach unserer Recherche nur wenige Autoren entsprechende Ergebnisse veröffentlicht haben. Bspw. berichten Guzman und Kollegen in ihrer Studie von 2001 von einer Sens., Spez., einem PPW und NPW der Zervixlängenmessung  $< 28+0$  SSW von 100%, 74%, 6% und 100%, jedoch bei einem Schwellenwert von 25 mm in ihrem Hochrisikokollektiv aus 469 Einlingsschwangeren.<sup>95</sup> Außerdem lag der Zeitraum des TVUS bei deutlich niedrigerem GA der Schwangeren zwischen 21 SSW und 24 SSW. Hassan und Kollegen berichten von einer Sens. von nur 8 %  $\leq 32+0$  SSW bei einem *Cut-off* der  $Cx$  von 10 mm.<sup>63</sup> An dieser Stelle sei ausdrücklich erwähnt, dass unser Risikokollektiv für eine Geburt vor 30+0 SSW nur noch aus sieben bzw. sechs Schwangeren bestand und anhand der oben erwähnten prädiktiven Werte keine Übertragung auf eine Vielzahl von Patientinnen vorgenommen werden kann. Auch Rückschlüsse für ein praktisches Vorgehen sind aufgrund der geringen Fallzahl nicht ableitbar.

Zur Ermittlung der Genauigkeit des Verfahrens der alleinigen Zervixlängenmessung bestimmten wir mittels ROC die Fläche unter den Kurven. Vor 37+0 SSW lag diese bei 0,676. In der retrospektiven Kohortenstudie von Melamed et al. wird von einer AUC von 0,627 bzgl. der Prädiktion einer Frühgeburt vor 37+0 SSW berichtet<sup>96</sup>, sodass hier numerisch ein positiver Vergleich gezogen werden kann. Die Zervixlängenmessung allein vor 37 vollendeten SSW lieferte demnach eine mäßige Genauigkeit in der Unterscheidung von Risikoschwangeren. Folglich kann eine einmalige Evaluation der  $Cx$  unmöglich über einen so langen Zeitraum

(22+0 SSW – 34+0 SSW) eine gute Treffsicherheit bieten. Hilfreicher wäre es, hier kürzere Vorhersagezeiträume ab Aufnahme zu wählen, bspw. bis zur nächsthöheren GA-Grenze oder sogar ein sequenzielles Vorgehen. Insgesamt erreichten wir in der Vorhersage maximale Werte der AUC geringfügig über 0,9, was einer sehr guten Treffsicherheit entspricht. Einen Vergleichswert bietet die Studie von Guzman et al., deren Analyse eine AUC von 0,851 zur Prädiktion einer Frühgeburt vor 30 vollendeten SSW ergab.<sup>95</sup> Vor 34+0 SSW erreichten sie eine AUC von 0,762<sup>95</sup>, nahezu gleich unserem Wert von 0,758.

Betrachtet man die Vorhersagewerte für eine Frühgeburt entsprechend der klinisch bedeutsamen Intervalle von sieben bis 14 Tagen nach Vorstellung, erreichten wir beste Sens. und NPW, wenn die Cx bei 25 mm als Grenzwert betrachtet wurde (bei sieben Tagen 85,7 % und 98,8 % bzw. 81,8 % und 97,5 % bei 14 Tagen). Ein Absenken des *Cut-offs* auf 15 mm oder 10 mm zeigte, dass gleichermaßen viele Patientinnen ausgeschlossen werden konnten, die nicht in diesem Intervall gebären. Aber das Verfahren verlor hierbei auch deutlich an Sicherheit. Mit Sens. teilweise weniger als 40 % kann mittels der einmaligen transvaginalen Zervixlängenmessung nur mäßig festgestellt werden, ob eine spontane Frühgeburt eintreten wird oder nicht. Dies bestätigen auch die ROC mit den zugehörigen AUC-Werten. Bei sieben Tagen lagen diese bei 0,767; bei 14 Tagen ähnlich bei 0,720. Melamed und Kollegen haben in ihrer Vergleichsgruppe von symptomatischen Einlingsschwangeren ohne Frühgeburt in der Anamnese (*low-risk*) eine AUC von 0,729 im Falle einer Geburt innerhalb von 14 Tagen angegeben.<sup>96</sup> Im Gegensatz dazu wurde beim *high-risk*-Kollektiv (Schwangere mit vorausgegangener Frühgeburt in der Anamnese) hinsichtlich der Unterscheidung zwischen Patientinnen, die vorzeitig gebären werden oder nicht, bei alleiniger Zervixlängenmessung zu einer kritischen Betrachtung angehalten (AUC von nur 0,475-0,506).<sup>96</sup>

Fuchs et al. beschreiben in ihrer Studie über 253 symptomatische Einlingsschwangere, dass 100 % ihrer Patientinnen mit einer Cx  $\geq$  15 mm nicht in den nächsten sieben Tagen geboren haben. Hingegen waren es bei einer Cx  $<$  15 mm nur noch 50 % der Patientinnen, die sieben Tage nach Präsentation noch schwanger waren.<sup>88</sup> Bei Melamed und Kollegen, die in ihrer israelischen Studie über Zervixlängenmessung die Ergebnisse von 1.023 symptomatischen Einlingsgravidae unterschiedlichen Risikos für das Auftreten einer Frühgeburt auswerteten, konnte gezeigt werden, dass es einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) in der Schwangerschaftsdauer zwischen Patientinnen mit einer Cx  $<$  25 mm und jenen mit einer Cx  $\geq$  25 mm gab.<sup>96</sup> Das Niedrigrisikokollektiv zeigte dabei klar getrennte Überlebenskurven mit dem Ergebnis, dass die Anzahl an nicht entbundenen Patientinnen mit einer Cx  $<$  25 mm zu jedem Zeitpunkt geringer war als die von Patientinnen mit einer Cx  $\geq$  25 mm. Hingegen kreuzten

sich bei der Auswertung des Hochrisikokollektivs (Risikofaktor Frühgeburt in der Anamnese) die beiden Kurven, was eine geringere Assoziation von Zervixlängenmessung und dem Risiko einer Frühgeburt in ihrer Gruppe reflektierte.<sup>96</sup> Gleichmaßen konnte ein Kreuzen unserer Kaplan-Meier-Kurven v. a. bei den Cx-Gruppen  $\leq 15$  mm und 16–25 mm, bezogen auf das AGI, verzeichnet werden. Laut Statistik konnte in der medianen Schwangerschaftsdauer kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, obwohl es, klinisch betrachtet, einen Unterschied macht, ob eine Patientin mit einer Cx  $\leq 15$  mm ein bis zu 15 Tage kürzeres AGI hat als eine Patientin mit einer Cx  $> 25$  mm (53 Tage vs. 68 Tage). Andererseits befindet man sich hier in einer Vorausschau der Schwangerschaftsdauer in einer Größenordnung von zwei Monaten, was für die Behandlung in der Akutsituation eher zweitrangig ist. Relevant bleiben die kurzen Zeitfenster bis zu 14 Tage nach Aufnahme, in welchen die Kaplan-Meier-Kurven einen deutlich getrennten Verlauf voneinander zeigen. Die Cx als alleiniger Parameter hatte also nicht durchgehend Einfluss auf das zu erwartende AGI, auf das GA zur Geburt hingegen schon. Die Analyse der Schwangerschaftsdauer mit zugehörigem Log-rank-Test zeigte: Patientinnen mit einer Cx  $> 15$  mm hatten zur Geburt im Median ein um bis zu zwei Wochen höheres GA als solche mit einer Cx  $\leq 15$  mm (38+6 SSW bzw. 38+0 SSW vs. 37+1 SSW), wobei sich kein signifikanter Unterschied in der Schwangerschaftsdauer ergab, abhängig davon, ob die Cx 16–25 mm oder größer als 25 mm war.

Die variierenden Grenzwerte in der Definition einer verkürzten Cx und verschiedenen Untersuchungszeitpunkte, die unterschiedlichen Endpunkte im Studiendesign sowie die Heterogenität der Studienpopulationen spiegeln letztlich die Schwierigkeiten in einem aussagekräftigen Vergleich wider. Alle bisher zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Arbeiten und Expertenmeinungen zum Thema Zervixlängenmessung und Frühgeburtlichkeit kommen aber zu dem gemeinsamen Schluss, dass die sonografische Zervixlängenmessung eine gute Identifikation von Hochrisikoschwangeren ermöglicht. Durch die hohe Sens. und den hohen NPW, welche auch wir bestätigen konnten, trägt das Verfahren dazu bei, die Anzahl an Patientinnen zu reduzieren, die sonst unnötigerweise behandelt worden wären.<sup>39,63</sup> Die Akzeptanz der Untersuchung bei den Schwangere ist groß und dort, wo Ultraschall und die zugehörige Erfahrung verfügbar sind, sollte es bspw. für die digitale Untersuchung der Cx hinsichtlich der Frühgeburtsprediktion bei symptomatischen Schwangeren keine Indikation mehr geben.<sup>85</sup> Der TVUS stellt eine objektive, gut reproduzierbare und leicht erlernbare Methode zur Befunderhebung der Cx dar und gilt bis dato als Goldstandard. Auch bei asymptomatischen Niedrig- und Hochrisikoschwangeren oder Mehrlingen konnte ihr durchweg vorteilhafter Nutzen belegt und ihre Anwendung weitestgehend empfohlen werden.

Die Tatsache, dass in unserer Studie nur 36,9 % (69/187) bzw. 6,4 % (12/187) der Patientinnen mit vorzeitigen Wehen und einer  $Cx \leq 25$  mm vor der vollendeten 37. SSW bzw. in den nächsten sieben Tagen geboren haben, zeigt, dass die alleinige Zervixlängenmessung auch eine höhere Falsch-Positiv-Rate birgt. Von 187 Schwangeren ( $Cx \leq 25$  mm) wurden über 80 % (150/187) stationär behandelt, 78,1 % (146/187) erhielten eine LRI und 67,4 % (126/187) eine Tokolyse. Natürlich sind die o. g. niedrigen Entbindungszahlen gerade auf diese suffiziente Therapie zurückzuführen. Nichtsdestotrotz stellt sich die Frage, ob eine Behandlung mit den hochpotenten Medikamenten, die soziale und psychische Belastung der Schwangeren durch die Hospitalisierung und letztlich auch die höheren Krankenhauskosten im Vergleich zu einer ambulanten Betreuung hätten vermieden werden können, gäbe es eine verbesserte Risikoeinschätzung.

Fetales Fibronectin als ein Extrazellulärmatrix-Glykoprotein, welches in den amniotischen Membranen, der Dezidua und im Zytotrophoblast aller Schwangeren zu finden ist, war bereits Gegenstand zahlreicher Studien. Der Nachweis von fFN im zerviko-vaginalen Fluid während bzw. nach dem zweiten Schwangerschaftstrimester (zwischen 24 und 34 vollendeten SSW) gilt derweil als objektiver Parameter für eine chorio-deziduale Disruption und somit guter biochemischer Prädiktor für Frühgeburtlichkeit.<sup>2,97</sup>

Laut unserer Statistik können wir von einem mäßigen Zusammenhang von fFN mit dem GA zur Geburt und dem AGI berichten (Kendalls  $\tau_b$  von 0,37 und 0,29). Ähnlich wie bei der Cx ist auch diese Korrelation signifikant ( $p < 0,001$ ), die Höhe der Koeffizienten jedoch als mittelmäßig einzustufen. Das heißt, auch hier ist der Entbindungszeitraum nicht nur allein vom fFN-Ergebnis abhängig, sondern von einer Vielzahl anderer Faktoren. Der Korrelationskoeffizient von fFN zum Zeitpunkt des GA der Schwangeren zum Studieneinschluss ist mit 0,004 minimal, ein Zusammenhang hier erwartungsgemäß überzufällig. Bemerkenswert bleibt jedoch das stabile Verhältnis von fFN-positiven zu fFN-negativen Patientinnen, bezogen auf alle GA-Intervalle zum Studieneinschluss (ca. eins zu vier).

Der Nutzen von fFN bei symptomatischen Schwangeren wurde in einem systematischen Review von Sanchez-Ramoz et al., in welchem Arbeiten bzgl. der Vorhersage einer Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen durch die Bestimmung von zerviko-vaginalem fFN bei Frauen mit drohender Frühgeburt ausgewertet wurden, dargestellt.<sup>98</sup> Die gepoolten Schätzungen ergaben, dass 76 % der Patientinnen, die in den nächsten sieben Tagen gebärten, einen positiven Test hatten (95 %-KI 69–82 %). Im Vergleich dazu zeigten 82 % der Schwangeren, bei denen es nicht innerhalb der nächsten sieben Tage zur vorzeitigen Geburt kam, einen negativen fFN-Test (95 %-KI 79–84 %). Die *likelihood ratio* eines positiven Tests lag bei 4,2 (95 %-KI 3,5–5,0), die eines

negativen bei 0,29 (95 %-KI 0,22–0,38). Die Prä-Testwahrscheinlichkeit, vorzeitig zu gebären, lag bei 7,7 %. Bezogen auf ein negatives oder positives fFN-Ergebnis, lagen die Post-Testwahrscheinlichkeiten bei 2,4 % bzw. 25,9 %. Allerdings ist die breite Varianz der Prävalenz an Frühgeburten innerhalb von sieben Tagen nach Probenahme zu beachten (1,8–29,7 %). Dabei zeigte der fFN-Test einen höheren PPW in Populationen mit hoher Prävalenz und im Gegenzug höhere NPW in solchen mit niedriger Prävalenz. Weitere systematische Reviews berichten von ähnlichen Ergebnissen.<sup>99,100</sup> Tatsächlich bestimmt der hohe NPW den hauptsächlichen Nutzen von fFN.<sup>2</sup> In der amerikanischen Studie von Peaceman et al. mit 763 Patientinnen wurden 99,5 % der Frauen mit fraglichen Frühgeburtsbestrebungen und einem negativen fFN-Test nicht innerhalb von sieben Tagen entbunden. Darüber hinaus kam es bei 99,2 % der fFN-negativen Schwangeren nicht zur Geburt in den nächsten 14 Tagen.<sup>101</sup> Als eine Einschränkung dieser Studie ist zu bemerken, dass sich die hohen NPW in der zum Teil geringen Prävalenz an Frühgeburten (innerhalb einer Woche etwa 3 %) widerspiegeln. Des Weiteren wurde laut Auswertung bei 73 % der Schwangeren von weniger als vier Wehen pro Stunde und bei 87 % von einer Muttermundöffnung  $\leq 1$  cm berichtet.

In unserer Kohorte wurden ähnlich hohe Werte erzielt: Bei 97,2 % der Schwangeren mit negativem Test kam es nicht zur Geburt innerhalb von 14 Tagen. Auch in unserer Studie war die Anzahl an Frühgeburten in den nächsten sieben bis 14 Tagen mit 14 bzw. 22 Patientinnen vergleichsweise gering, sodass die hohen NPW damit erklärt werden können. Vor 30+0 SSW erreichten wir eine Sens. und einen NPW von 100 %. Groom und Kollegen berichten von ähnlichen Werten bzgl. einer Frühgeburt < 30 SSW. Die Sens., Spez., der PPW und NPW ihrer neuseeländischen Population lag bei 100 %, 79,5 %, 25 % und 100 %.<sup>102</sup>

Während der PPW von fFN im Vergleich weitaus höher ist als der anderer verfügbarer biochemischer Marker und klinischer Scoring-Systeme, lässt eine höhere Rate an falsch-positiven Tests fFN allein u. a. weniger optimal in der Vorhersage einer Frühgeburt erscheinen.<sup>73</sup> Falsch-positive Ergebnisse können bspw. durch eine vaginale Blutung (aufgrund des Vorhandenseins von fFN im Plasma), durch eine vaginale Manipulation bzw. Untersuchung oder durch Geschlechtsverkehr innerhalb der letzten 24 bis 48 Stunden hervorgerufen werden. Hierbei kann eine Freisetzung von fFN einerseits durch die mechanische Manipulation, andererseits durch das Vorhandensein von Fibronectin im Sperma erklärt werden. Laut einer Studie wurde Fibronectin bei 21 von 41 Spermaproben gesunder männlicher Spermaspender gefunden.<sup>71</sup> Ein weiterer Grund könnte eine Kreuzreaktion von  $\alpha(1,2)$ -fukosyliertem Glykotope, einem adhäsiven Liganden, der sowohl das fetale als auch das seminale Fibronectin bedeckt, mit dem fFN-Immunoassay sein.<sup>103</sup> Durch das Vorhandensein einer Cerclage kann das fFN-Ergebnis

ebenfalls beeinflusst werden.<sup>67</sup> Entsprechend unserer vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien kann diesbezüglich ein Einfluss auf unsere Studienergebnisse ausgeschlossen werden, da Patientinnen mit o. g. belastenden Faktoren nicht inbegriffen waren.

Der beste PPW in unserer Kohorte für fFN allein wurde bzgl. der Vorhersage einer Frühgeburt vor 37 vollendeten SSW erreicht (66,7 %). Dieser konnte erzielt werden, da wir mit 350 Studienpatientinnen bzw. 27,1 % Frühgeburten von einer vergleichsweise hohen Fallzahl bzw. Prävalenz berichten können. Folglich erwies sich fFN insgesamt als ein moderat sensitiver (46,3 % bzw. 62,6 %), aber äußerst spezifischer (82,0 % bzw. 86,0 %) Marker in der Vorhersage einer Frühgeburt vor 37 bzw. 34 vollendeten SSW. Dabei stieg die Güte des fFN-Tests deutlich mit sinkendem GA (< 30 SSW Sens. und NPW von 100 %) sowie zeitlich kürzerem Vorhersageintervall zwischen Probenentnahme und Geburt. Auch andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass fFN als alleiniger Parameter am effektivsten in der kurzfristigen Vorhersage, zumeist innerhalb von sieben Tagen sowie bei niedrigerem GA (< 28 SSW), ist, wenn die neonatalen Komplikationen, bedingt durch die Frühgeburt, am schwersten wiegend sind.<sup>3,98,103</sup> Laut *Food and Drug Administration* (FDA) entspricht dies auch dem ursprünglichen Nutzen des qualitativen, binären fFN-Tests.

Bei der Identifikation von Schwangeren, welche in den folgenden ein bis zwei Wochen gebären werden oder nicht, konnten wir gleichermaßen eine bessere Einschätzung feststellen. Die Spez. blieben mit Werten um max. 84 % gleich hoch, während sich die Sens. leicht über 60 % mäßig zeigten, dies aber bei ähnlich hohen NPW mit bis zu 98 %, was für die kurzfristige Therapieentscheidung von großer Bedeutung ist. Vergleichswerte bietet hier ein Review von Revah und Kollegen aus dem Jahr 1998.<sup>105</sup> Sie beschreiben gepoolte Sens., Spez., NPW und PPW aus den übermittelten Daten von sechs bzw. fünf Studien an symptomatischen Schwangeren von 98 % (95%-KI 95–100 %), 83 % (95%-KI 82–85 %), 15 % (95 %-KI 12–18 %) und 100 % (95 %-KI 99–100 %) bzgl. einer Geburt innerhalb der nächsten sieben Tage. Bezogen auf 14 Tage, wurden Werte von 82 % (95 %-KI 74–90 %), 85 % (95 % KI 83–87 %), 25 % (95 % KI 20–29 %) und 99 % (95 % KI 99–100 %) angegeben.<sup>105</sup>

Mit Hilfe verschiedener Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass ein positiver Nachweis von fFN mit dem Auftreten einer spontanen Frühgeburt assoziiert ist.<sup>81</sup> In unserer Überlebensanalyse nach Kaplan und Meier zeigte die Anwendung des fFN-Tests, bezogen auf die Schwangerschaftsdauer (GA zur Geburt und AGI), gemäß den Werten anderer Arbeiten gleichermaßen eindeutige Ergebnisse. Wir erhielten einen signifikanten Unterschied in der Schwangerschaftsdauer, abhängig davon, ob die Patientin fFN-positiv oder -negativ war. Jene Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen, die einen positiven Nachweis von fFN hatten,

zeigten ein bis zu drei SSW niedrigeres GA zur Geburt (35+2 SSW vs. 38+5 SSW). Auch der Unterschied im medianen AGI war mit 35 Tagen bei fFN-positiv vs. 68 Tagen bei fFN-negativ hoch signifikant. Ebenso präsentierten Iams et al. in ihrer Multicenter-Studie an 192 symptomatischen Schwangeren, dass das Intervall zwischen Probenentnahme und Geburt signifikant länger war bei Frauen mit negativem Test als bei Frauen mit positivem Test ( $52,4 \pm 24,8$  Tage vs.  $25,3 \pm 24,1$  Tage,  $p = 0,0001$ ).<sup>75</sup> Wie auch in unserem Studiendesign war das Ergebnis des fFN-Tests den Untersuchern nicht zugänglich und die Probenentnahme erfolgte während der SpekulumEinstellung zu Beginn der Untersuchung. Auch Bartnicki et al., die die Assoziation von vaginalem fFN mit dem Risiko einer Frühgeburt und VLBW-Kindern an 112 symptomatischen Schwangeren untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass ein positiver Test nicht nur mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer vorzeitigen Geburt innerhalb von 7, 14, 21 und 28 Tagen, sondern auch mit einer kürzeren Schwangerschaftsdauer verbunden war ( $\chi^2 = 44,8$ ,  $p < 0,0000001$ ).<sup>77</sup> Genauso konnte in einer Analyse von Goldenberg und Kollegen gezeigt werden, dass zu jedem fFN-Testzeitpunkt (GA der Schwangeren bei 24 SSW, 26 SSW, 28 SSW und 30 SSW) ein positives Ergebnis mit einem signifikant geringeren GA zur Geburt assoziiert war als bei einem negativen Test ( $p < 0,001$ ).<sup>78</sup>

In der Zusammenschau ist fFN als alleiniger Prädiktor geeigneter, um fragliche Frühgeburtsbestrebungen auszuschließen (hoher NPW), als um Hochrisikoschwangere sicher zu identifizieren (niedriger PPW). Die Wahrscheinlichkeit, bei negativem Testergebnis nicht vorzeitig zu gebären, ist gemäß der von uns ermittelten NPW sehr hoch (in Abhängigkeit vom GA bzw. Vorhersagezeitraum 83–100 %). Hingegen waren die PPW allseits nur schlecht bis mäßig (zwischen 9,1 % und 66,7 %), sodass ein positiver Test allein keinen eindeutigen Rückschluss bietet. Hinzu kommt, dass es bei einem positiven Testergebnis derzeit keine verbesserte Therapiestrategie gibt, die nachweislich zu einer Senkung der Frühgeburtenrate beiträgt. Hingegen kann ein negatives Ergebnis dahingehend Entwarnung geben, dass eine spontane Frühgeburt nicht unmittelbar bevorsteht. Eine Therapieminimierung mit abwartender engmaschiger Kontrolle läge in diesem Fall nahe.<sup>106</sup> Auch haben sich in bisherigen Studien noch keinerlei Interventionen, wie bspw. eine Antibiotikatherapie bei fFN-positiven Frauen, als profitabel in der Vermeidung einer Frühgeburt erwiesen.<sup>107</sup> Darüber hinaus gibt es derzeit keinen Konsens bzgl. der Verwendung einer Progesteron-Ergänzung bei Schwangeren mit positivem fFN-Status. In einer im Jahr 2016 veröffentlichten multizentrischen, randomisierten und doppelblinden sowie Placebo-kontrollierten Studie von Norman et al. konnte entgegen der Erwartung kein signifikanter Unterschied bzgl. des Schwangerschaftsausgangs (Geburt vor 34 vollendeten SSW), des Outcome des Neonaten (z. B. bronchopulmonale Dysplasie) und des Outcome des



Kindes (kognitive Entwicklung) bis zu einem Alter von zwei Jahren beim Vergleich zwischen fFN-positiven und -negativen Einlingsgravidae mit geburtshilflich belastender Anamnese festgestellt werden. Die Frauen erhielten entweder Progesteron oder ein Placebo.<sup>108</sup> Anhand der Daten konnte aber vaginal appliziertes Progesteron als sicher in der Anwendung, bezogen auf mögliche Nebenwirkungen beim Kind, eingestuft werden.<sup>108</sup>

Weitere Studien, in denen geprüft wird, ob bspw. unterschiedliche *Cut-offs* der Konzentration von fFN im Vaginalfluid (quantitative Testmethode) eine Verbesserung der klinischen Wertigkeit zulassen, werden benötigt. Abbott und Kollegen kommen in ihrer Studie über die quantitative Messung von fFN zu dem Fazit, dass eine höhere Konzentration von fFN mit einer Erhöhung des relativen Risikos einer Frühgeburt einhergeht. Bei einem Grenzwert von 200 ng/ml zeigte sich eine Verdopplung des PPW für eine Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen bzw. < 34 SSW im Vergleich zum bisherigen *Cut-off* von 50 ng/ml (20 % vs. 37 % bzw. 32 % vs. 61%).<sup>109</sup> Darauf aufbauend gibt es mittlerweile jüngere Observationsstudien, die sich mit der quantitativen Messung von fFN bis hin zur Entwicklung von individuellen Vorhersagemodellen (z. B. QUIPP-App) auseinandergesetzt haben.<sup>110,111</sup>

Basierend auf der gegenwärtigen Evidenz, kann derzeit jedoch keine Empfehlung für den alleinigen Gebrauch von fFN bei Schwangeren mit vorzeitigen Wehen ausgesprochen werden.<sup>81</sup> Ebenso bei asymptomatischen Hoch- oder Niedrigrisikopatientinnen sowie Mehrlingen.<sup>112</sup> Allenfalls in Regionen, wo routinemäßig kein Ultraschall zum Einsatz kommt (nicht in Europa). Laut der 2018 publizierte Meta-Analyse von Dos Santos et al. ist ein positiver fFN-Test bei asymptomatischen Schwangeren (ohne Risiko) für eine Frühgeburt vor 37+0 SSW gleichermaßen prädiktiv (gepoolte Sens. und Spez. von 0,42 und 0,96). Dies sollte aber kritisch beurteilt werden. Bei asymptomatischen Patientinnen mit Risikofaktoren sowie Mehrlingen waren die *likelihood ratios* eines positiven und negativen Testergebnisses bedeutend niedriger, sodass auch hier weitere Maßnahmen zur Risikostratifizierung wie eine zusätzliche sonografische Zervixlängenmessung empfohlen wurden.<sup>112</sup> Oberste Priorität bleibt, dass das Ergebnis des fFN-Tests und daraus resultierende Therapieentscheidungen immer im Zusammenhang mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchung und anderen Risikofaktoren gesehen werden sollten. Denn letztlich schließt auch ein negativer Test allein die Möglichkeit einer Frühgeburt nicht aus, sondern macht diese nur weniger wahrscheinlich. Bei symptomatischen Schwangeren mit negativem fFN besteht immer noch ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko. 18 % unserer fFN-negativen Frauen (51/284) hatten eine Frühgeburt < 37+0 SSW, 4,6 % (13/284) vor 34+0 SSW. Die meisten Schwangeren (11/13), die trotz negativem fFN-Test vor 34+0 SSW geboren haben, hatten eine Cx  $\leq$  25 mm, sodass hier

durchaus argumentiert werden kann, dass das fFN zum Testzeitpunkt möglicherweise noch nicht über der Nachweisgrenze von 50 ng/ml lag, sondern erst später positiv detektiert worden wäre. Hinzu kommt, dass über die Hälfte dieser Schwangeren (7/13) ein AGI > 14 Tage hatte, was unterstreicht, dass ein negativer Test zumindest einen längeren Entscheidungs- bzw. Behandlungszeitraum zulässt. Außerdem waren die Ursachen der vorzeitigen Entbindungen unterschiedlich. Mindestens drei Patientinnen mit rückblickend deutlich verkürzter Cx < 15 mm und einem AGI > 30 Tagen haben spontan geboren. Primäre Sectio-Indikationen infolge suspektem CTG und fetaler Anämie/Kell-Antikörpern führten bei mind. zwei Patientinnen mit einer Cx > 30 mm und einem AGI von 11 bzw. 30 Tagen zur iatrogenen Beendigung der Schwangerschaft. Bei einer anderen Patientin mit vorzeitigen Wehen, einer Cx von 10 mm und einem negativen fFN-Test erfolgte eine sekundäre Sectio bei Querlage des Kindes in der 31. SSW (AGI 9 Tage).

Da Cx und fFN im alleinigen Gebrauch optimierbare Lücken in der Frühgeburtsprädiktion aufweisen, lag im Fokus unserer Studie die Nutzen-Evaluierung der kombinierten Anwendung. Anhand mehrerer Arbeiten wie derer von Hincz et al. oder van Baaren und Kollegen konnte dargestellt werden, dass die Kombination eines hoch sensitiven Tests mit einem hoch spezifischen Test (bspw. wie Cx ≤ 30 mm und fFN-negativ) eine geringere Anzahl an falsch-positiven und falsch-negativen Testergebnissen liefert.<sup>113,114</sup> Des Weiteren hat eine mögliche verbesserte Risikoeinschätzung eine bedeutende Rolle inne, wenn dadurch unnötige Therapien und damit verbundene Nebenwirkungen sowohl für die Mutter als auch das Kind vermieden und letztlich auch Kosten eingespart werden könnten. Denn laut Melchor et al. stellt die Frühgeburt und damit verbundene Komplikationen die häufigste und zugleich teuerste geburtshilfliche Indikation für eine Krankenhausaufnahme dar.<sup>115</sup> Gemäß einer gewissen „*treat it all*“-Philosophie werden bisher die meisten Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen vor 32+0 SSW zur Behandlung in ein Perinatalzentrum verlegt und erhalten eine LRI und ggf. Tokolyse. Dennoch gebären, wie es auch unsere Werte darlegen, 80-95 % dieser Frauen nicht innerhalb der nächsten sieben Tage, sondern in der Hälfte der Fälle erst am Termin.<sup>114</sup> Eine individualisierte Anpassung der Einteilung in Hochrisikoschwangere, die einer unverzüglichen Therapie bedürfen, und Schwangere mit niedrigerem Risiko, bei denen ein abwartendes Therapieregime oder gar eine ambulante Betreuung indiziert wäre, ist von großem klinischen Nutzen.

Anhand unserer Statistik bestätigte sich bei der Vorhersage einer Frühgeburt < 37+0 SSW, < 34+0 SSW und < 32+0 SSW erneut die beste Grenze der Cx von 25 mm, unabhängig vom fFN-Test, da hier die Gütekriterien am höchsten waren. Betrachtet man beispielhaft alle Werte vor

37 vollendeten SSW, konnte hier durch die Cx allein eine Sens., Spez., PPW und NPW von 72,6 %, 53,7 %, 36,9 % und 84,4 % erreicht werden. Mit fFN in der alleinigen Anwendung wurden Werte von 46,3 %, 82,0 %, 66,7 % und 92,1 % erzielt. In der Kombination kamen wir auf 58,8 %, 57,5 %, 23,2 % und 86,5 %, wenn bei einer Cx von 25 mm der fFN-Test negativ war, und auf 88,6 %, 13,6 %, 67,3 % und 37,5 %, wenn er positiv war. Ein direkter Schluss im Sinne einer Verbesserung oder Verschlechterung der Werte kann hieraus nicht abgeleitet werden, vielmehr werden die Stärken beider Tests im Verbund deutlich. Es zeigen sich der Einfluss der höher sensitiven Cx, des höher spezifischen fFN und eine Anhebung der zuvor bereits schon sehr guten negativen Vorhersagekraft beider Parameter. Der PPW kommt unverändert nicht über ein mäßiges Ergebnis hinaus. Wie auch weiter zuvor erwähnt, ließen sich in der Vorhersage vor 30+0 SSW und 28+0 SSW bereits beste Werte der Sens. und des NPW von 100 % bei beiden Prädiktoren allein beobachten, sodass bei der gleichzeitigen Anwendung mögliche Verbesserungen der Werte hinsichtlich Spez. und PPW vordergründig waren bzw. eine Absenkung des Cx-Grenzwertes als Möglichkeit verblieb. Wie auch bei der separaten Betrachtung von Cx und fFN kamen vor 30 vollendeten SSW nur noch Subgruppen, bestehend aus max. sieben Schwangeren, zur Auswertung. Hierbei kam es bei keiner fFN-negativen Patientin mit verkürzter Cx zur Geburt vor 30+0 SSW. Beispielhaft wurden für die Vorhersage einer Frühgeburt < 28+0 SSW prädiktive Werte von 100 %, 60 %, 42,9 % und 100 % bei einer stark verkürzten Cx von 10 mm und positivem Nachweis von fFN erreicht. Bei < 30+0 SSW wurden eine Sens., Spez., ein PPW und NPW von 100 %, 53,1 %, 31,8 % und 100 % erzielt, wenn die Cx  $\leq$  15 mm war und ein fFN-positiver Wert detektiert wurde. Wie bereits angeführt, sind die genannten Werte unter Berücksichtigung der sehr niedrigen Fallzahl als nicht repräsentativ anzusehen und daraus resultierende klinische Schlüsse nicht ableitbar.

Beim entscheidenden Zeitfenster innerhalb von 14 Tagen nach Erstvorstellung konnte anhand von 22 Patientinnen (6,3 %), die in diesem Zeitraum geboren haben, der beste Grenzwert zum Ausschluss einer Frühgeburt bei einer Cx von 25 mm und negativem fFN-Test festgestellt werden (NPW 98,1 %). Zum Vergleich gaben Audibert und Kollegen in ihrer Studie von 2009 an 62 Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen zwischen 24 und 34 vollendeten SSW an, dass 9,7 % innerhalb der nächsten zwei Wochen gebären. Bei der zusätzlichen Berücksichtigung von fFN neben der Zervixlänge wurden prädiktive Werte (Sens., Spez., PPW und NPW) von 50 %, 64 %, 13 % und 92 % angegeben.<sup>115</sup> Anders als bei uns kam das tatsächliche fFN-Ergebnis nur bei Patientinnen mit einer Cx zwischen 15 und 30 mm zum Tragen. Schwangeren mit einer Cx < 15 mm bzw. > 30 mm wurde in den Berechnungen automatisch ein fFN-positives bzw. -negatives Ergebnis zugeteilt.<sup>115</sup>

Innerhalb der nächsten sieben Tage galten laut unserer Statistik mit einem NPW von 99,4 % gleichermaßen eine Cx von 25 mm und ein fFN-negatives Testergebnis als Kriterien zum Ausschluss einer drohenden Frühgeburt. Verringert man den Cx-Grenzwert auf 15 oder gar 10 mm bei negativem fFN-Status, bleibt der Vorhersagewert mit 97 % zwar gleichermaßen hoch, wirkt sich jedoch nachteilig auf die Sensitivität aus. Mit einem positiven Test und verkürzter Zervix kann weiterhin nur mäßig bis schlecht der Eintritt einer bevorstehenden Geburt innerhalb der nächsten sieben bis 14 Tage abgeleitet werden (PPV max. 30 %). Die Arbeitsgruppe um Melchor et al. gibt in ihrem systematischen Review über 40 Studien gepoolte Sens., Spez., PPW und NPW von 0,58, 0,84, 0,34 und 0,93 für eine Geburt innerhalb von sieben Tagen bei symptomatischen Schwangeren unterschiedlichen Risikos an.<sup>116</sup> Die positive *likelihood ratio* betrug 3,63, die negative 0,5, wodurch sich fFN in diesem Fall im Vergleich zu PAMG-1 weniger prädiktiv in der Vorhersage einer Frühgeburt innerhalb der nächsten sieben Tage bei einer Cx zwischen 15 und 30 mm zeigte.<sup>116</sup> Letztlich müssen beim direkten Vergleich mit anderen Studienergebnissen die variierenden Frühgeburtsraten sowie die unterschiedlichen Geburtenendpunkte in der zur Verfügung stehenden Literatur berücksichtigt werden. Gomez et al. und Schmitz et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Cx zwar besser in der Risikobetrachtung innerhalb von sieben Tagen ist, fFN zugleich aber ein Zugewinn darstellt, wenn die Cx verkürzt ist.<sup>85,117</sup> Gomez und Kollegen untersuchten in ihrer prospektiven Kohortenstudie 215 anbehandelte Patientinnen mit vorzeitigen Wehen. Bei 3,4 % kam es zur Geburt innerhalb von sieben Tagen, wenn die Cx  $\geq 15$  mm und die Patientin fFN-negativ war, im Vergleich dazu bei fast 17 % bei fFN positivem Status. Sie folgerten, dass fFN bei einer Cx unter 30 mm einen zusätzlichen Nutzen hat, darüber hinaus allerdings keine Verbesserung des Vorhersagewertes erbrachte.<sup>85</sup> Bei einer Cx  $< 30$  mm betrug das Risiko für eine Frühgeburt innerhalb der nächsten sieben bis 14 Tage 45 % bzw. 56 % bei positiven fFN-Werten sowie 11 % bzw. 13 % bei negativen Testergebnissen. Bei einer Cx  $< 15$  mm und positivem fFN-Status kam es bei 75 % ihrer Schwangeren zu einer Frühgeburt innerhalb der nächsten sieben Tage.<sup>85</sup> In unserem Kollektiv kam es unabhängig vom GA bei sieben von 28 Patientinnen (25 %) mit einer Cx  $< 15$  mm und fFN-positivem Test innerhalb von sieben Tagen zur Geburt, hingegen bei nur einer von 42 (2,4 %) bei gleicher Cx, aber negativem Test. Eine Population mit höherem Frühgeburtsrisiko bei Gomez et al. könnte die unterschiedlichen Werte erklären. Im Vergleich dazu berichten Schmitz et al. in ihrer prospektiven Studie an 359 Schwangeren zwischen 18 SSW und 34 SSW insgesamt von 6,4 % Geburten in sieben Tagen.<sup>117</sup> Keine Patientin mit einer Cx  $> 30$  mm gebar in den nächsten sieben Tagen. Sowohl die Ergebnisse des TVUS als auch der fFN-Testung waren den Untersuchern in dieser Studie nicht zugänglich. Sie folgerten,

dass die Verwendung der Parameter Cx und fFN bei symptomatischen Schwangeren den größten Nutzen hat bei einer Cx zwischen 16 und 30 mm. Die Sens., Spez., der PPW und NPW für eine Frühgeburt vor 35+0 SSW bei einer selektiven Nutzung von Cx und fFN lagen bei 67 %, 81 %, 36 % und 94 %.<sup>117</sup> Auch andere Autoren konnten den Vorteil einer selektiven Verwendung von fFN darstellen. Eine Studie berichtet, dass lediglich ein fFN-positiver Wert bei einer Cx < 20 mm mit dem Auftreten von Frühgeburten assoziiert war.<sup>113</sup> Hierbei ging man von einer Testung in zwei Phasen aus, zunächst der TVUS mit einer funktionellen Cx  $\leq$  20 mm als positives und einer Cx > 31 mm als negatives Ergebnis. Eine fFN-Testung erfolgte daraufhin lediglich bei Patientinnen mit einer Cx zwischen 21 und 31 mm. Die Sens., Spez., der PPW und NPW wurden bei dieser Zwei-Stufen-Testung mit 86 %, 90 %, 63 % und 97 % zur Prädiktion einer Geburt innerhalb von 28 Tagen angegeben.<sup>113</sup> Die kombinierte Verwendung der Parameter Cx und fFN ergab eine höhere Sens. und einen höheren NPW als der alleinige Gebrauch einer der beiden Methoden. Außerdem kamen Audibert et al. zu dem Schluss, dass eine Cx-abhängige Verwendung von fFN zu einer Reduktion von bis zu einem Drittel der Schwangeren führte, die ein fFN-Screening benötigten.<sup>115</sup> Durchweg herrscht jedoch kein einheitlicher Konsens bzgl. einer kombinierten Testung von Cx und fFN. Rozenberg und Kollegen beschrieben in ihrer prospektiven Kohortenstudie an 76 Einlingsgravidae, dass die gleichzeitige Messung von fFN zur Cx nur geringe zusätzliche Informationen lieferte.<sup>118</sup> Der PPW für eine Frühgeburt vor 37+0 SSW bei einer Cx  $\leq$  26 mm und positivem fFN-Status verbesserte sich nur geringfügig auf 52,4 %, im Vergleich zur alleinigen Berücksichtigung von Cx und fFN (45,3 % und 50,0 %).<sup>118</sup> Laut unseren Ergebnissen galten symptomatische Schwangere mit einer Cx  $\leq$  15 mm und auch einer Cx zwischen 16 und 25 mm mit jeweils positivem fFN-Status durch das signifikant niedrigere GA zur Geburt (35+1 SSW bzw. 36+1 SSW) und das signifikant kürzere AGI (40 bzw. 33 Tage) als Hochrisikokollektiv. Im Gegensatz dazu hatten symptomatische Patientinnen ohne eine verkürzte Cx das höhere GA zur Geburt und auch längere AGI (38+6 SSW und 68 Tage). Bei den beiden Gruppen von Schwangeren mit einer Cx  $\leq$  25 mm und fFN-negativem Status ist aufgrund der Zuhilfenahme des Prädiktors fFN ein Aufschluss gelungen, da diese gleichermaßen wie Patientinnen mit einer Cx > 25 mm mit einem medianen GA zur Geburt von 38+0 SSW bzw. 38+5 SSW und einem AGI von 65 bzw. 68 Tagen offensichtlich nicht zum Hochrisikokollektiv zählen. Im paarweisen Vergleich dieser drei Gruppen ergaben sich keine bis grenzwertig signifikante Unterschiede. Gleichmaßen wie wir konzipierten Gomez und Kollegen eine Analyse der Schwangerschaftsdauer nach Kaplan und Meier mit zugehörigem Log-rank-Test ( $p < 0,0001$ ), um die AGI der einzelnen Gruppen in Abhängigkeit von der Cx und dem fFN-Status beurteilen und vergleichen zu können. Ähnlich wie bei uns zeigten Patientinnen

mit einer Cx < 15 mm und positivem fFN-Status mit zwei Tagen (95 %-KI 0–4 Tage) das kürzeste AGI, gefolgt von Patientinnen mit gleicher Cx, aber negativem fFN-Test, mit 15 Tagen (95 %-KI 0–48 Tage) und fFN-positiven Patientinnen mit einer Cx  $\geq$  15 mm mit 32 Tagen (95 %-KI 22–43 Tage) sowie Patientinnen mit dem längsten AGI von 46 Tagen (95 %-KI 42–50 Tage) bei negativem Status.<sup>85</sup> In ihrer Analyse wurden ebenfalls Schwangere mit einer iatrogenen Beendigung der Schwangerschaft eingeschlossen, denen in der Analyse allerdings eine zensierte Zeit zugeordnet wurde. Auch Rizzo et al., deren Studienpopulation aus 108 symptomatischen Schwangeren bestand, konnten zeigen, dass fFN-positive Patientinnen (bester *Cut-off* bei 60 ng/ml) mit einer Cx < 20 mm ein im Median signifikant kürzeres AGI ( $p \leq 0,01$ ) hatten im Vergleich zu Patientinnen mit einer Cx  $\geq 20$  mm (7 vs. 21 Tage).<sup>119</sup>

Durch die Kombination von Zervixlängenmessung und fFN-Testung kann die diagnostische Leistungsfähigkeit beider Tests verbessert werden. Vor allem bei Schwangeren mit einer mäßig verkürzten Cx (16–25 mm), wo sich der Geburtshelfer in einem klinischem Dilemma befindet, ob die Patientin tatsächlich eine Frühgeburt entwickeln und folglich hospitalisiert und medikamentös therapiert werden muss, ist anhand unserer Studienergebnisse eine verbesserte Beurteilung möglich. Symptomatische Patientinnen mit einer Cx  $\leq 15$  mm im TVUS und positivem fFN-Test zeigen demnach ein sehr hohes Risiko, vorzeitig zu gebären, und sollten in Abhängigkeit von der SSW eine intensive Therapie unter Ausschöpfung aller Möglichkeiten erfahren. Gleiches gilt für Patientinnen mit einer Cx zwischen 16 und 25 mm und positivem fFN-Status, die anhand unserer Ergebnisse ebenso zum Hochrisikokollektiv gezählt und entsprechend zielgerichtet therapiert werden sollten. Hingegen könnten Patientinnen mit einer Cx  $\leq 15$  mm, aber auch zwischen 16 und 25 mm (jeweils mit negativem fFN-Test) abwartend behandelt werden. Eine stationäre Aufnahme und Überwachung für 24 Stunden mit neuerlicher Befunderhebung und Therapieentscheidung wären mögliche Änderungen in den bisherigen Richtlinien. Zeigt sich bei diesen Patientinnen eine Progredienz im Cx-Befund und/oder des fFN-Tests, könnten sie nun die nötige Therapie erhalten. Würde sich jedoch ein gleichbleibender bzw. sogar rückläufiger Befund im Vergleich zur Aufnahme ergeben, könnte eine engmaschige ambulante Weiterbetreuung der Patientin erwogen werden. Hingegen signalisieren eine Cx  $\geq 25$  mm und ein fFN-negativer Status ein äußerst niedriges Frühgeburtsrisiko (weniger als 5 % innerhalb von sieben Tagen), was ein hinreichendes Argument für eine zurückhaltende Behandlung dieser Schwangeren darstellt, wie es van Baaren postuliert.<sup>114</sup> Somit könnten die Übertherapien mit folglich unnötigem Stress bei Schwangeren mit niedrigem Risiko, vorzeitig zu gebären, vermieden und dadurch verursachte höhere Krankenhauskosten verringert werden. Ein Therapieregime, das sich auf die Cx und das fFN-Testergebnis stützt, kann eine individuellere

Behandlung der Schwangeren möglich machen. Zervixlängen- und fFN-Messung sind nachweislich präzise Verfahren, ihre Ergebnisse gut zu interpretieren und ihre Anwendung klinisch hilfreich für die Entscheidung über Aufnahme, in-utero-Transfer und Behandlung mit Tokolytika und Steroiden. Die bisherigen klinischen Erfahrungen mit Cx und fFN beruhen jedoch zu einem nicht geringen Teil auf empirischen Studien. Das Ergebnis einer randomisierten kontrollierten Studie von Ness und Kollegen, in welcher der Effekt des Wissens über Cx und fFN auf die Behandlung von symptomatischen Schwangeren im Vergleich zu einer verblindeten Kontrollgruppe untersucht wurde, besagt, dass die Evaluationszeit bis zur Diagnose kürzer war bei Schwangeren, bei denen das Ergebnis von Zervixlängenmessung ( $\geq 30$  mm) und fFN-Test bekannt war.<sup>120</sup> Zwar gab es in der Cx- und fFN-Wissensgruppe eine höhere Anzahl an Klinikaufnahmen (19,6 % vs. 4,1 %), dafür aber eine niedrigere Rate an Geburten vor 37+0 SSW (13 % vs. 36,2 %). Insgesamt konnte jedoch keine Senkung der Rate an Krankenhausaufnahmen demonstriert werden, was der geringen Kollektivgröße von 97 symptomatischen Schwangeren geschuldet sein kann. Weiterhin sollten nicht nur reduzierte Krankenhauskosten und Verweildauer als Untersuchungskriterien herangezogen werden, wenn es um das Aufzeigen von Verbesserungen geht, sondern vielmehr die neonatale Gesundheit.

Zu den möglichen Einschränkungen unserer Studie zählt u. a., dass konzeptbedingt das GA zur Geburt primäres Studienziel war, nicht aber die Ätiologie bspw. im Falle einer Frühgeburt. Es gab keine Unterscheidung hinsichtlich spontaner Frühgeburt mit stehender Fruchtblase, Frühgeburt aufgrund eines frühen VBS oder durch eine iatrogene Beendigung der Schwangerschaft. Das heißt, ob die vorzeitigen Wehen als ein Symptom einer drohenden Frühgeburt am Ende ursächlich waren für die vorzeitige Entbindung oder diese anderweitig begründet lag, wie bspw. durch Schnittentbindung aufgrund fetaler Indikation bei einem pathologischen CTG (Indikation zur primären Sectio bei drei Patientinnen < 34+0 SSW) oder bspw. durch ein AIS (primäre Sectio-Indikation bei zwei Patientinnen vor 34+0 SSW), wurde aufgrund der Fallzahl nicht separat betrachtet. Aber auch in anderen Studien mit ähnlichem Konzept fand dies in den Endpunkten keine Berücksichtigung.<sup>4,84</sup>

Inwieweit erfolgte therapeutische Interventionen einen Einfluss auf die Studienergebnisse hatten, kann daran festgestellt werden, dass eine Tokolyse – bezogen auf das primäre Studienziel – keine Auswirkungen hatte. Eine Tokolyse dient der Verlängerung der Schwangerschaft um mindestens zwei Tage zur Ermöglichung der Applikation antenataler Steroide und des in-utero-Transfers in ein Perinatalzentrum.<sup>43</sup> Entsprechend der Handlungsempfehlung der aktuellen S2k-Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ ist eine medikamentöse Wehenhemmung im Vergleich gegenüber Placebo in der Lage, bei vorzeitigen Wehen die Geburt um zwei bis sieben

Tage hinauszuschieben<sup>43</sup>, sodass lediglich ein potenzieller Einfluss auf das AGI (Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen) zu diskutieren ist. Jedoch besteht nur eine begrenzte Evidenz, aufgrund weniger und heterogener Studien, dass eine Tokolytikagabe mit einer signifikanten Verminderung der perinatalen und neonatalen Mortalität assoziiert ist.<sup>43</sup> Ein weiteres Argument gegen einen Einfluss auf das AGI ist die geringe Halbwertszeit der verwendeten Medikamente.<sup>120</sup> Deshalb erachten wir, wie auch andere Autoren, mögliche Auswirkungen auf die dargestellten Ergebnisse als vernachlässigbar. Allenfalls könnte hierdurch ein Herabsenken der Vorhersagewerte, v. a. bei Frauen mit einer sehr geringen Cx entstanden sein. Denn sie erhielten zumeist Tokolytika, sodass ihre Fallzahl ohne eine medikamentöse Beeinflussung nur größer zu erwarten gewesen wäre.<sup>112</sup>

Auch die medikamentöse Induktion der fetalen Lungenreife als einen möglichen Einflussfaktor auf die Ergebnisse ist zu überdenken, da Studien zufolge durch intramuskulär verabreichtes Glukokortikoid nicht nur die gewünschte Synthese von *surfactant*-Protein durch Typ-II-Alveolarzellen induziert wird, sondern es dadurch auch zu einer Induktion der PGE<sub>2</sub>-Synthese in den Trophoblasten des Chorions kommt. Dies spielt wiederum, wie auch die gesteigerte Glukokortikoid-Produktion durch die fetale Nebennierenrinde, eine entscheidende Rolle für die Initiation der Geburt.<sup>122</sup> Dies wirkt unterstützend auf die Tatsache der subjektiven klinischen Beobachtung von einer Zunahme der Wehen unter LRI und könnte zeigen, warum gerade so häufig eine zeitgleiche Tokolyse zur Durchführung einer LRI erforderlich ist. Des Weiteren können Glukokortikoide zu einer – wenn auch vergleichsweise geringen – Blutbildveränderungen führen. Kortikosteroide verschieben Immunzellen zwischen dem Intra- und Extrazellulärraum, sodass bspw. die Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Blut steigt (Neutrophilie) und die Abwanderung von Lymphozyten aus dem Knochenmark eingeschränkt oder deren Reifung unterdrückt wird (Lymphozytopenie). Anzeichen einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion als einen möglichen Risikofaktor für eine Frühgeburt können durch diese entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkung verdeckt bzw. dessen Feststellung erschwert werden.

Im Gegensatz zur eben besprochenen fallbezogenen Therapie muss eine zurückliegende Behandlung einer Patientin zu einem früheren Zeitpunkt in ihrer Schwangerschaft nicht unbedingt mit ihren aktuellen Symptomen im Zusammenhang stehen. Lediglich ist eine Erhöhung des bisherigen Frühgeburtsrisikos anzunehmen, da es sich möglicherweise um eine wiederkehrende Problematik im Verlauf der Schwangerschaft gehandelt hat. Um letztlich sehen zu können, welchen Einfluss tatsächlich eine veranlasste Therapie auf die Studienendpunkte hätte, müsste eine Studie Durchführung erteilt bekommen, in der eine Kontrollgruppe unter



stationärer Überwachung die Therapie entzogen werden würde und bspw. die GA zur Geburt verglichen würden. Aus ethischer Sicht wäre dies allerdings nicht vertretbar.

Wie bereits an anderer Stelle aufgezeigt, ist es schwierig zwischen einer Zervixinsuffizienz als eine länger bestehende Komplikation oder einer vorzeitigen Zervixreifung als ein akutes Ereignis zu unterscheiden. Ungeachtet der daraus resultierenden unterschiedlichen Risikobewertung der Schwangeren, war für uns die zum Zeitpunkt der Aufnahme eruierte Zervixlänge ausschlaggebend und eine damit verbundene Auswirkung auf die Ergebnisse nicht relevant. Seitens der Methodik ist eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die größere Anzahl an unterschiedlichen Untersuchern im Vergleich zu nur einem Untersucher zu bewerten. Alle Ärzte und Ärztinnen der zwei Studienkliniken waren in den Untersuchungstechniken erfahren, so dass ein Einfluss der sog. *Interobserver*-Variabilität, v. a. bzgl. des TVUS aufgrund von Geringfügigkeit, vertretbar ist, wie es auch Hoesli oder Kagan und Kollegen in ihren Studien beschrieben.<sup>56,57</sup> Außerdem kann die breite Anwendung unter den Untersuchern gerade beim fFN-Test nur unterstützend für die zukünftige Akzeptanz und den korrekten klinischen Gebrauch sein. Die Verwendung eines Schnelltest-Systems (*TLiQ*<sup>®</sup>-System) wie in unserer Studie ermöglichte eine Ergebnisanalyse innerhalb kürzester Zeit – da auch wenn von uns in diesem Rahmen noch nicht beansprucht – gerade für die Implementierung des fFN-Tests im knappen Zeitmanagement des Klinikalltages die Dauer von Abnahme bis Ergebnislieferung von großer Bedeutung ist. Abschließend sei als eine der wichtigsten Stärken dieser Studie die vergleichsweise große Fallzahl von 350 Patientinnen zu betonen. Des Weiteren sind unsere Ergebnisse von einem prospektiv, doppelblind angelegten Datensatz abgeleitet. Auch wenn die Anzahl der Schwangeren in den einzelnen Risikogruppen, v. a. bezogen auf die niedrigen GA, teilweise nur sehr gering war, zeigten unsere Beobachtungen auch hier eindeutige Ergebnisse. Somit stellt diese Arbeit wichtige Erkenntnisse und Ergebnisse für die künftige Erstellung risikostratifizierter Algorithmen bei symptomatischen Schwangeren mit drohender Frühgeburt zur Verfügung. Durch die zusätzliche Verwendung von fFN als biochemischen Marker zum Goldstandard-Diagnostikum Ultraschall ist eine individualisierte Einschätzung des tatsächlichen Risikos einer vorzeitigen Geburt vor allem in Hinblick auf ein kurzes Zeitintervall ab Präsentation gegeben.<sup>123</sup> Entsprechend unseren Vorstellungen sollte dies, in Abhängigkeit von der Lokalisation der geburtshilflichen Einrichtung und der zur Verfügung stehenden Mittel in den Versorgungsrichtlinien, von Schwangeren mit vorzeitigen Wehen Anwendung finden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, Cousen S, Mathers C, Black RE. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2014. ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61698-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6))
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
3. Defranco EA, Lewis DF, Odibo AO. Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:1.e1-6.
4. Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(4):368-372.
5. WHO (2012). Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva. World Health Organization.  
([www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm\\_birth\\_report/en/index.html](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/index.html))
6. Rath W, Gembruch U, Schmidt S. Geburtshilfe und Perinatalmedizin, Pränataldiagnostik, Erkrankungen, Entbindung. 2. vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2010.
7. PerkinElmer, Inc. Frühgeburt. 1244-9856-02, Finnland, 2009.
8. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, 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. *Lancet* 2012;379(9832):2162-2172.
9. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD006843.
10. Hamilton BE, Hoyert DL, Martin JA, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2010-2011. *Pediatrics* 2013;131(3):548-558.
11. Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(3):220-250.
12. Chang HH, Larson J, Blencowe, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, Lackritz EM, Lee KS, Mason E, Serazin AC, Wolani S, Simpson JL, Lawn JE, on behalf of the Born

- Too Soon preterm prevention analysis group. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet* 2013;381:223-234.
13. 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):1084-1091.
  14. Heng YJ, Pennell CE, Chua HN, Perkins JE, Lye SJ. Whole Blood Gene Expression Profile Associated with Spontaneous Preterm Birth in Women with Threatened Preterm Labor. *PLOS One* 2014;9(5):e96901.
  15. BAQ (2014). Geburtshilfe, Auswertung 2013, Modul 16/1. München. Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung.
  16. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17(3):120-125.
  17. AWMF (2014). Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. Nr. 024/019.
  18. Ananth CV, Vintzileos AM. Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(6):1557-1563.
  19. Tutschek B, Chantraine F, Braun T, Henrich W. Sonographische Diagnostik bei abnorm invasiver Plazenta. *Der Gynäkologe*. Vol 6. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2014:408-417.
  20. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, Das A, Thom E, Van Dorsten JP, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, and the NICHD MFMU Network. The Preterm Prediction Study: The Value of New vs Standard Risk Factors in Predicting Early and All Spontaneous Preterm Births. *Am J Public Health* 1998;88(2):233-238.
  21. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis P, Moawad A, Das A, Copper R and Johnson F for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What We Have Learned About the Predictors of Preterm Birth. *Semin Perinatol* 2003;27(3):185-193.
  22. Lim K, Butt K, Crane JM. SOGC Clinical Practice Guideline. Ultrasonographic cervical length assessment in predicting preterm birth in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(5):486-499.
  23. Hogue CJ, Menon R, Dunlop AL, Kramer MR. Racial disparities in preterm birth rates and short inter-pregnancy interval: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(12):1317-1324.

24. Nerlander LM, Callaghan WM, Smith RA, Barfield WD. Short Interpregnancy Interval Associated with Preterm Birth in US Adolescents. *Matern Child Health J* 2014.
25. Shachar BZ, Lyell DJ. Interpregnancy interval and obstetrical complications. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67(9):584-596.
26. Han CS, Schatz F, Lockwood CJ. Abruption-associated prematurity. *Clin Perinatol* 2011;38(3):407-421.
27. Berger R, Garnier Y. Die Frühgeburt: Pathogenese, Risikoselektion und präventive Maßnahmen. *Geburtsh u Frauenheilk* 1999;59:45-56.
28. Taylor BK. Sonographic assessment of cervical length and the risk of preterm birth. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2011;40(5):617-631.
29. Kramer MS, Goulet L, Lydon J, Séguin L, McNamara H, Dassa C, Platt RW, Chen MF, Gauthier H, Genest Jr J, Kahn S, Libman M, Rozen R, Masse A, Miner L, Asselin G, Benjamin A, Klein J, Koren G. Socio-economic disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15(Suppl 2):104-123.
30. Wood S, McNeil D, Yee W, Siever J, Rose S. Neighbourhood socio-economic status and spontaneous premature birth in Alberta. *Can J Public Health* 2014;105(5):e383-388.
31. Whitehead NS. The relationship of socioeconomic status to preterm contractions and preterm delivery. *Matern Child Health J* 2012;16(8):1645-1656.
32. Ko TJ, Tsai LY, Chu LC, Yeh SJ, Leung C, Chen CY, Chou HC, Tsao PN, Chen PC, Hsieh WS. 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):20-27.
33. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(2):465-472.
34. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, Schaal JP, Cambonie G, Fresson J, Grandjean H, Truffert P, Marpeau L, Voyer M, Rozé JC, Treisser A, Larroque B, and the EPIPAGE Study Group. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study. *BJOG* 2004;111(3):258-265.
35. Shaw GM, Wise PH, Mayo J, Carmichael SL, Ley C, Lyell DJ, Shachar BZ, Melsop K, Phibbs CS, Stevenson DK, Parsonnet J, Gould JB. Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Risk of Spontaneous Preterm Birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014;28(4):302-311.

36. Gould JB, Mayo J, Shaw GM, Stevenson DK. Swedish and American studies show that initiatives to decrease maternal obesity could play a key role in reducing preterm birth. *Acta Paediatr* 2014;103(6):586-591.
37. Parker MG, Ouyang F, Pearson C, Gillman MW, Belfort MB, Hong X, Wang G, Heffner L, Zuckerman B, Wang X. Prepregnancy body mass index and risk of preterm birth: association heterogeneity by preterm subgroups. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14(1):153.
38. Schneider H, Husslein PW, Schneider KTM. *Die Geburtshilfe*. Vol 4. 4. Aufl. 2011, kart. Sonderausg. ed. Berlin: Springer; 2014.
39. Henrich W. Die Bedeutung der transvaginalen Zervixsonographie für die Vorhersage einer Frühgeburt in low-Risk und high-Risk Kollektiven. 2003: Habilitationsschrift, Berlin.
40. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014;345(6198):760-765.
41. Mackenzie AP, Schatz F, Krikun G, Funai EF, Kadner S, Lockwood CJ. Mechanisms of abruptio-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(6):1996-2001.
42. Roberts WE, Perry KG, Naef RW, Washburne JF, Morrison JC. The irritable uterus: a risk factor for preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(1 Pt 1):138-142.
43. AWMF (2020). Prävention und Therapie der Frühgeburt. Nr. 015/025.
44. Najat Nakishbandy BM, Barawi SA. Level of C-reactive protein as an indicator for prognosis of premature uterine contractions. *J Prenat Med* 2014;8(1-2):25-30.
45. Hampl M, Friese K, Hofman I, Melchert F. Quantitative Bestimmung von fetalem Fibronectin im Zervikovaginalabstrich: ein neuer Marker zur Beurteilung des Frühgeburtsrisikos bei vorzeitiger Wehentätigkeit. *Geburtsh u Frauenheilk* 1994;54:685-690.
46. Doyle NM, Monga M. Role of ultrasound in screening patients at risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31(1):125-139.
47. Tan PC, Vallikkannu N, Suguna S, Quek KF, Hassan J. Transvaginal sonographic measurement of cervical length vs. Bishop score in labor induction at term: tolerability and prediction of Cesarean delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(5):568-573.
48. AWMF (2006). Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung. Nr. 015/029.

49. Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, Khan K, Severens JL, Kleijnen J, Westwood ME. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess* 2013;17(40):1-138.
50. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357(5):462-469.
51. Berghella V. Cerclage decreases preterm birth: finally the level I evidence is here. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(2):89-90.
52. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, Pagani G, Visentin S, Gizzo S, Volpe N, Maruotti GM, Rizzo G, Martinelli P, Berghella V. Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2017;36:1535-1543.
53. Kirschner W, Halle H, Pogonke MA. Kosten der Früh- und Nichtfrühgeburten und die Effektivität und Effizienz von Präventionsprogrammen am Beispiel von BabyCare. *Präv und Gesundheitsf* 2009;4:41-50.
54. Friedman AM, Schwartz N, Ludmir J, Parry S, Bastek JA, Sehdev HM. Can transabdominal ultrasound identify women at high risk for short cervical length? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(6):637-641.
55. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol* 2009;33(5):317-324.
56. 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(Suppl 20):61-65.
57. Kagan KO, To M, Tsoi E, Nicolaides KH. Preterm birth: the value of sonographic measurement of cervical length. *BJOG* 2006;113(Suppl 3):52-56.
58. Vidaeff AC, Ramin SM. From Concept to Practice: The Recent History of Preterm Delivery Prevention. Part I: Cervical Competence. *Am J Perinatol* 2006;23(1):3-13.
59. Berghella V, Owen J, MacPherson C, et al. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007;109(4):863-869.
60. Roman H, Verspyck E, Vercoustre L, Degre S, Col JY, Firmin JM, Caron P, Marpeua L. The role of ultrasound and fetal fibronectin in predicting the length of induced labor when the cervix is unfavorable. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23(6):567-573.

61. Crane JM. Factors predicting labor induction success: a critical analysis. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(3):573-584.
62. Ness A. Prevention of preterm birth based on short cervix: symptomatic women with preterm labor or premature prelabor rupture of membranes. *Semin Perinatol* 2009;33(5):343-351.
63. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length  $\leq 15$  mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(6):1458-1467.
64. Tekesin I, Marek S, Hellmeyer L, Reitz D, Schmidt S. Assessment of rapid fetal fibronectin in predicting preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):280-284.
65. Ahner R, Kiss H, Egarter C, Zeillinger R, Eppel W, Karas H, Husslein P. Fetal fibronectin as a marker to predict the onset of term labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(1 Pt 1):134-137.
66. Matsuura H, Hakomori S. The oncofetal domain of fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6: its presence in fibronectins from fetal and tumor tissues and its absence in those from normal adult tissues and plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82(19):6517-6521.
67. Chandiramani M, Di Renzo GC, Gottschalk E, Helmer H, Henrich W, Hoesli I, Mol B, Norman JE, Robson S, Thornton S, Shennan A. Fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm birth: a European perspective. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(2):330-336.
68. Lowe MP, Zimmerman B, Hansen W. Prospective randomized controlled trial of fetal fibronectin on preterm labor management in a tertiary care center. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2):358-362.
69. Benson JE, Landy HJ, Ghidini A, Drassinower D, Poggi SH. Fetal fibronectin for evaluation of preterm labor in the setting of cervical cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(11):2330-2332.
70. Bolt LA, Chandiramani M, De Greeff A, Seed P, Shennan AH. Does fetal fibronectin testing change patient management in women at risk of preterm labour? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146(2):180-183.
71. Hologic, Inc. Der fFN-Enzymimmunoassay für fetales Fibronectin und der Rapid fFN™ Test für das TLiQ® System. AW-04196-802 Rev. 001.

72. Vidaeff AC, Ramin SM. From Concept to Practice: The Recent History of Preterm Delivery Prevention. Part II: Subclinical Infection and Hormonal Effects. *Am J Perinatol* 2006;23(2):75-84.
73. Lockwood CJ. Predicting premature delivery – no easy task. *N Engl J Med* 2002;346(4):282-284.
74. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94(5 Pt 2):869-877.
75. Iams JD, Casal D, McGregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lowensohn R, Lockitch G. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1):141-145.
76. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KM, Thung SN, Jones L, Deligdisch L, Garite TJ.. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991;325(10):669-674.
77. Bartnicki J, Casal D, Kreaden US, Saling E, Vetter K. Fetal fibronectin in vaginal specimens predicts preterm delivery and very-low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(3):971-974.
78. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, Das A, McNellis D. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 1996;87(5 Pt 1):643-648.
79. Hologic, Inc. Rapid fFN™ for the TL<sub>i</sub>Q®System: Test für fötales Fibronektin Rapid fFN™ Kassetten-Kit. AW-03520-802 Rev.001.
80. Hologic, Inc. Fetal Fibronectin Specimen Collection Kit. AW-04194-802 Rev.001
81. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol* 2017;41(8):445-451.
82. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Erez O, Pacora P, Nicolaides KH. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in woman with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: update indirect comparison meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(2):161-180.
83. [www.destatis.de](http://www.destatis.de)
84. Tekesin I, Wallwiener D, Schmidt S. The value of quantitative ultrasound tissue characterization of the cervix and rapid fetal fibronectin in predicting preterm delivery. *J Perinat Med* 2005;33(5):383-391.



85. Gomez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, González R, Espinoza J, Iams JD, Edwin S, Rojas J. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(2):350-359.
86. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001;98(3):379-385.
87. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016, Geburtshilfe, Qualitätsindikatoren: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (Stand 12.07.2017, at <https://www.iqtig.org>)
88. 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):554-557.
89. Tsoi E, Fuchs IB, Rane S, Geerts L, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(4):353-356.
90. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(5):579-587.
91. Moroz LA, Simhan HN. Rate of sonographic cervical shortening and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):234.e231-235.
92. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Merger BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Cooper RL, Johnson F, Roberts JM and the 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):567-572.
93. Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Concalves L, Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(4):956-964.
94. Vendittelli F, Mamelie N, Munoz F, Janky E. Transvaginal ultrasonography of the uterine cervix in hospitalized women with preterm labor. *Int J Gynecol Obstet* 2001;72(2):117-125.
95. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, Vintzileos AM. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting

- spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(3):204-210.
96. Melamed N, Hirsch L, Meizner I, Bardin R, Wiznitzer A, Yogev Y. Is measurement of cervical length an accurate predictive tool in women with a history of preterm delivery who present with threatened preterm labor? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44(6):661-668.
97. Ruma MS, Bittner KC, Soh CB. Current Perspectives on the Use of Fetal Fibronectin Testing in Preterm Labor Diagnosis and Management. *Am J Manag Care* 2017;23(Suppl 19):356-362.
98. Sanchez-Ramos L, Delke I, Zamora J, Kaunitz AM. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;114(3):631-640.
99. Leitich H, Kaider A. Fetal fibronectin – how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG* 2003;110(Suppl 20):66-70.
100. Honest H, Bachmann LM, 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.
101. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, Coultrip L, Eriksen N, Holbrook RH, Elliott J, Ingardia C, Pietrantonio M. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):13-18.
102. Groom KM, Liu E, Allenby K. The impact of fetal fibronectin testing for woman with symptoms of preterm labour in routine clinical practice within a New Zealand population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:440-445.
103. McLaren JS, Hezelgrave NL, Ayubi H, Seed PT, Shennan AH. Prediction of spontaneous preterm birth using quantitative fetal fibronectin after recent sexual intercourse. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(1):89.e1-5.
104. Andersen HF. Use of fetal fibronectin in women at risk for preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43(4):746-758.
105. Revah A, Hannah ME, Sue-A-Quan AK. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth: an overview. *Am J Perinat* 1998;15(11):613-621.
106. Mateus J, Pereira L, Baxter J, Berghella V, Tolosa J. Effectiveness of fetal fibronectin testing compared with digital cervical assessment of women with preterm contractions. *Am J Perinatol* 2007;24(6):381-385.

107. Andrews WW, Goldenberg RL, National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What we have learned from an antibiotic trial in fetal fibronectin positive women. *Semin Perinatol* 2003;27(3):231-238.
108. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, Robson SC, McConnachie A, Petrou S, Sebire N, Lavender T, Whyte S, Norrie J, for the OPPTIMUM study group. Vaginal progesterone prophylaxis for the preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016; 387:2106-16.
109. Abbott DS, Radford SK, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(2):122.e121-126.
110. Watson HA, Carter J, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH. The QUIPP App: a safe alternative to treat-all strategy for the threatened preterm labour. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:342-346.
111. Shennan A, Crawshaw S, Briley A, Hawken J, Seed P, Jones G, Poston L. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in woman positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study. *BJOG* 2006;113:65-74.
112. Dos Santos F, Daru J, Rogoszinska E, Cooper NAM. Accuracy of fetal fibronectin for assessing preterm birth in asymptomatic pregnant woman: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97:657-667.
113. Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Two-step test: the combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(1):58-63.
114. van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, Oei G, Scheepers HCJ, Spaanderman MEA, Bloemenkamp KWM, Haal MC, Bolte AC, Bax CJ, Cornette JMJ, Duvekot JJ, Nij Bijvanck BWA, van Eyck J, Franssen MTM, Sollie KM, Vandenbussche FPHA, Woiski M, Grobman WA, van der Post JAM, Bossuyt PMM, Opmeer BC, Mol BWJ. Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 2014;123(6):1185-1192.
115. Audibert F, Fortin S, Delvin E, Djemli A, Brunet S, Dubé J, Fraser WD. Contingent use of fetal fibronectin testing and cervical length measurement in women with preterm labour. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32(4):307-312.

116. Melchor CJ, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbeck D. Prediction of preterm delivery in symptomatic woman using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52(4):442-451.
117. Schmitz T, Maillard F, Bessard-Bacquaert S, Kayem G, Fulla Y, Cabrol D, Goffinet F. Selective use of fetal fibronectin detection after cervical length measurement to predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):138-143.
118. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, Giudicelli Y, Perdu M, Houssin I, Sage-Femme, Nisand I. Evaluating the risk of preterm delivery: A comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(1 Pt 1):196-199.
119. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Lorido C, Romanini C. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(5):1146-1151.
120. Ness A, Visintine J, Ricci E, Berghella V. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):426.e421-427.
121. Hermans FJ, Bruijn MM, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Porath MM, Scheepers HCJ, Bloemenkamp KWM, Bax CJ, Cornette JMJ, Nij Bijvanck BWA, Franssen MTM, Vandenbussche FPHA, Kok M, Grobman WA, van der Post JAM, Bossuyt PMM, Opmeer BC, Mol BWJ, Schuit E, van Baaren GJ. Risk stratification with cervical length and fetal fibronectin in women with threatened preterm labor before 34 weeks and not delivering within 7 days. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(7):715-721.
122. Kashanian M, Dadkhah F, Mokhtari F. Effect of intramuscular administration of dexamethasone on the duration of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102(3):259-262.
123. van Baaren GJ, Bruijn MM, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, Oei G, Scheepers HCJ, Spaandermann MEA, Bloemenkamp KWM, Haak MC, Bolte AC, Bax CJ, Cornette JMJ, Duvekot JJ, Nij Bijvanck BWA, van Eijck J, Franssen MTM, Sollie KM, Vandenbussche FPHA, Woiski M, Bossuyt PMM, Opmeer BC, Mol BWJ. Risk factors for preterm delivery: do they add to fetal fibronectin testing and cervical length measurement in the prediction of preterm delivery in symptomatic women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;192:79-85.

## 7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Caterina Schneider-Schulze, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Wertigkeit der Kombination von Zervixlängenmessung und fetalem Fibronectin zur Prädiktion einer drohenden Frühgeburt (*The combination of cervical length measurement and fetal fibronectin for the prediction of preterm birth*) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (*International Committee of Medical Journal Editors*; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Caterina Schneider-Schulze hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: von Tucher E, Hähnel MH, Flügel A, Schneider C, Thomas A, Vetter K, Henrich W. Wertigkeit der Kombination von Zervixlängenmessung und fetalem Fibronectin (fFN) zur Prädiktion einer drohenden Frühgeburt. Z Geburtshilfe Neonatol 2011;215-PO10\_09, DOI:10.1055/s-0031-1293412

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit an der Datenerhebung, Datenbankerstellung und Auswertung der Daten.

Publikation 2: Schmiedel D, Fischer T, von Tucher E, Schneider C, Slowinski T, Thomas A. Verbesserte Prädiktion der Frühgeburtlichkeit mittels fFN und Zervixsonographie in Kombination mit der Zervixelastographie. Arch Gynecol Obstet 2012;286(Suppl 1):277.

DOI: 10.1007/s00404-012-2520-2; PO-Uro 10.09

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit an der Datenerhebung, Datenbankerstellung und Auswertung der Daten.

Publikation 3: Golic M, Schneider C, Pauly F, Nonnenmacher A, Henrich W, von Tucher E. Einfluss der vaginalen Ultraschalluntersuchung auf die quantitative Messung fetalen Fibronectins im Vaginalsekret schwangerer Frauen. Arch Gynecol Obstet 2012;286(Suppl 1):5.

DOI: 10.1007/s00404-012-2521-1

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit an der Datenerhebung, Datenbankerstellung und Auswertung der Daten.

Publikation 4: von Tucher E, Schneider C, Schmiedel D, Thomas A, Ramsauer B, Henrich W. Die Kombination von Zervixlängenmessung und fetalem Fibronectin (fFN) bei symptomatischen Patientinnen zur Prädiktion einer drohenden Frühgeburt. Arch Gynecol Obstet 2012;286(Suppl 1):28.

DOI: 10.1007/s00404-012-2521-1

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit an der Datenerhebung, Datenbankerstellung und Auswertung der Daten.

Publikation 5: von Tucher E, Schneider C, Thomas A, Weichert A, Ramsauer B, Henrich W. Sonografische Zervixlängenmessung und qualitatives fetales Fibronectin (fFN) bei symptomatischen Patientinnen zur Prädiktion einer drohenden Frühgeburt. Z Geburtshilfe Neonatol 2013;217-V02\_4.

DOI: 10.1055/s-0033-1361195

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit an der Datenerhebung, Datenbankerstellung und Auswertung der Daten.

Publikation 6: Schneider-Schulze C, Hänel M, von Schöning D, Weichert A, Henrich W, von Tucher E. Fetales Fibronectin und Zervixlänge zur Prädiktion einer Frühgeburt bei symptomatischen Schwangeren. Z Geburtshilfe Neonatol 2015;219-P07\_3.

DOI: 10.1055/s-0035-1566647

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit an der Datenerhebung, Datenbankerstellung und Auswertung der Daten

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## 8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen  
in der elektronischen Version meiner Arbeit  
nicht veröffentlicht.



## 9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Promotionsbetreuerin Frau Dr. med. Elisabeth von Tucher, die mich zehn Jahre lang auf dem Weg zur Promotion nicht nur fachlich unterstützt und begleitet, sondern auch persönlich gefördert und motiviert hat. In ihrer Rolle als hervorragende Fachärztin und engagierte klinische Wissenschaftlerin in der Gynäkologie und Geburtshilfe der Charité – Universitätsmedizin Berlin hat sie mich stets überzeugt und beeindruckt. Angefangen mit einer Hausarbeit im frühen klinischen Studienabschnitt, hat sie mich für die Pränatalmedizin begeistert. Für das entgegengebrachte Vertrauen und für die gemeinsame Arbeit, trotz Kind und Kegel, habe ich ihr ganz besonders zu danken.

Des Weiteren danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Henrich als angesehenem Direktor der Klinik für Geburtsmedizin sowie überragendem Perinatalmediziner für die gute Betreuung im Rahmen dieser medizinischen Dissertation.

Für die Teilnahme und Mithilfe in der Durchführung und Datenerhebung dieser Studie danke ich allen ärztlichen Kollegen sowie Hebammen der beiden Charité-Campi Virchow und Mitte, hier besonders der OÄ Frau PD Dr. med. Anke Thomas sowie Frau Dr. med. Dinah von Schöning und Frau Dr. med. Michaela Golic, außerdem der geburtshilflichen Abteilung des Vivantes Klinikum Neukölln unter der ehemaligen Leitung von Prof. Dr. med. Klaus Vetter. Hier danke ich vornehmlich dem ehemaligen OA Herrn Dr. med. Martin Hähnel und der OÄ Frau Dr. med. Nadine Buys.

Ich danke Herrn Dipl.-Soz.-Wiss. Dr. rer. medic. Rolf Richter MPH als Mitarbeiter der Klinik für Frauenheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, für die statistische Beratung sowie Hilfestellung bei der Auswahl der statistischen Testverfahren und grafischen Darstellung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner wunderbaren Familie bedanken:

bei meinen lieben Eltern, Karin und Detlef Schneider, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben, und auf besondere Weise bei meiner Schwester, Carolin Schneider, die mich indirekt durch ihr persönliches Schicksal in die Geburtsmedizin gelenkt hat.

Und schließlich danke ich meinem wundervollen Ehemann, Dr. med. Jörn Schulze, der mir v. a. während der Niederschrift stets den Rücken freigehalten, mich unermüdlich motiviert und zur kritischen Auseinandersetzung angeregt hat. Tausend Dank dafür!