
24 Gynäkologie und Geburtshilfe

Vanadin Seifert-Klauss

Zusammenfassung

Eines der ersten POCT-Systeme in der Gynäkologie war der Schwangerschaftstest, der mit dem Urin ausgeschiedenes humanes Choriogondotropin (hCG) misst. Seit Jahrzehnten beeinflusst dieser Test diagnostische und therapeutische Algorithmen schnell und nachhaltig; klinische und persönliche Entscheidungen von Patientinnen basieren auf ihm. Daneben spielt POCT eine zunehmende Rolle in der Betreuung von Schwangeren, Frauen mit Kinderwunsch oder Zyklusbeschwerden.

Die ungesteuerte Verfügbarkeit kann bei manchen frei verkäuflichen POCT-Systemen Probleme der Gewinnung von z. T. ungeeigneten biologischen Materialien, unrichtigen Testdurchführung, fehlerhaften Ergebnisablesung und der fehlenden Überprüfbarkeit von Ergebnissen verursachen.

Dies reflektiert, dass während Laborpersonal und menschliche Fehler während der Bestimmung von Proben reduziert werden, die POCT-Technologie zugleich Überprüfungsaufgaben hin zu den klinischen „care-givern“ verlagert, deren Verantwortlichkeiten und Aufgaben vermehrt werden.

24.1 Einleitung

Eines der ersten POCT-Systeme in der Gynäkologie war der Schwangerschaftstest, der mit dem Urin ausgeschiedenes humanes Choriogondotropin (hCG) misst. Seit Jahrzehnten beeinflusst dieser Test in Arztpraxen, Ambulanzen und Krankenhäusern diagnostische und therapeutische Algorithmen schnell und nachhaltig. In den letzten Jahrzehnten sind Dutzende dieser Tests mit Empfindlichkeiten für hCG zwischen 5 und 50 mIU/ml in Apotheken und inzwischen auch Drogeriemärkten erhältlich. Sei es der Verzicht auf Röntgenstrahlen angesichts einer Schwangerschaft bei nicht dringlicher Röntgenindikation, die Erwägung einer Eileiterschwangerschaft als Ursache von Unterbauchschmerzen – zahlreiche klinische Entscheidungen und unzählige persönliche Entscheidungen von Patientinnen basieren auf diesem orientierenden Test. Daneben spielt POCT eine zunehmende Rolle in der Betreuung von schwangeren Patientinnen, Gebärenden, Frauen mit Kinderwunsch oder Zyklusbeschwerden, sowie in Sondersituationen.

Untersuchungen von Qualitätsindikatoren im Vergleich zwischen POCT und Untersuchungen in einem Zentrallabor ergaben große Unterschiede, vor allem in den präanalytischen Bereichen: Patientenidentifikation, Messungen ohne verwertbare Ergebnisse, und nicht ausreichende Probenvolumina, wohingegen die analytischen Qualitätsindikatoren in den POCT-Systemen besser abschnitten als in den laborbearbeiteten Proben [2]. Dies reflektiert, dass während Laborpersonal und menschliche Fehler während der Bestimmung von Proben reduziert werden, die POCT-Technologie zugleich Überprüfungsaufgaben, welche früher in den Laboren vorgenommen wurden, hin zu den klinischen „care-givern“ verlagert, deren Verantwortlichkeiten und Aufgaben vermehrt werden.

24.2 Schwangerschafts-Schnelltests

Wie eine kürzlich veröffentlichte Vergleichsstudie von acht kommerziell erhältlichen hCG-Tests zeigte, sind viele der Tests nicht so genau, wie erhofft: die Übereinstimmung zwischen erwartetem und tatsächlichem Ergebnis schwankte zwischen 95 % und <75 %, und betrug teilweise nur 33 % und 39 % [8]. Auch in Institutionen, in denen solche Tests durch hohen Mengenumsatz einen relevanten Kostenfaktor darstellen, werden zum Teil Kompromisse zwischen Empfindlichkeit und Qualität der Messung gemacht. Der Einsatz von Tests mit einer Empfindlichkeit von 50 IU/l hCG führte in einigen Fällen zu falsch negativen Schwangerschaftsaussagen, die teilweise aufgrund akuter klinischer Symptomatik durch gleichzeitig eingesandte hCG-Serumwerte auffielen, in wenigen Fällen wurde nach einer elektiven Operation eine Schwangerschaft bekannt, die bereits vor der Operation eingetreten sein musste. Die nachfolgende Unsicherheit über die Validität des im Krankenhaus verwendeten Testsystems führte über einen längeren Zeitraum zu Doppeluntersuchungen und

höheren Kosten. Ultimativ wurde ein besonders preisgünstiger Test verlassen und zugunsten der Aussagesicherheit ein etwas kostenintensiveres System geordert. Dass der Kostendruck in frei verkäuflichem Sektor ebenfalls zu Kompromissen bei der Qualität geführt hat, belegt die Arbeit von Johnson [8], welche Auswirkungen falsch-negative Tests in der breiten Praxis hatten, ist nicht bekannt.

24.3 POCT in Niedrig-Ressourcen-Umgebung

Als ein Argument für POCT wird die Verwendbarkeit in Entwicklungsländern angeführt, in denen der Zugang zu medizinischer Versorgung sehr limitiert ist. Hierfür existieren gute Beispiele. Eine neuere Studie untersuchte die Wertigkeit eines Urintests als Hinweis für eine asymptomatische Bakteriurie in Schwangeren. Da solche Infektionen unbehandelt zu Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht der Kinder führen können, wäre hier ein Screening sinnvoll. Hier wurden nun parallel zu der mikrobiologischen Untersuchung als Surrogatparameter Nitrit und Leukozytenesterase bei den Tests verwendet, die unter idealen Bedingungen eine starke Übereinstimmung oder hohe Assoziation mit der Infektion haben. Allerdings führten hier zu viele falsch positive wie falsch negative Resultate, die niedrige Sensitivität und der niedrige prädiktive Wert des Urin-POC-Tests dazu, dass die Autoren schlussfolgerten, die Bakterienkultur solle zur Diagnostik beibehalten werden [3].

24.4 POCT in der Blasensprungdiagnostik

Eine große Bedeutung haben POCT in der Betreuung Schwangerer aller Länder, wenn es um die Grenzfälle geht, in denen ein Blasensprung nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Da ohne die schützende Barriere unbehandelt ein erhöhtes Risiko für aufsteigende Infektionen und das für Kind und Mutter gefährliche Amnioninfektionssyndrom besteht, werden bei nachgewiesenem Blasensprung ohne Geburtsbeginn engmaschige Kontrollen der Infektionsparameter durchgeführt und ggf. zeitnah mit antibiotischer Behandlung begonnen. Verschiedene kommerziell erhältliche Tests bieten die Erfassung von Biomarkern, die spezifisch für die Amnionflüssigkeit (Fruchtwasser) sind, darunter z. B. „insulin-like growth factor binding protein“ (IGFBP-1) oder plazentares alpha-Mikroglobulin (PAMG-1). Eine 2014 publizierte Meta-Analyse von 17 Studien an 2.147 Frauen fand PAMG-1-basierten Test akkurater; die Autoren betonten jedoch, dass in allen Studien keine Frauen mit Blutungen eingeschlossen worden waren. Blut ist ein bekannter Störfaktor für alle derartigen Fruchtwassertests und beeinträchtigt deren Aussagekraft erheblich. Die Autoren der Meta-Analyse warnten daher, dass eine substantielle Anzahl von Frauen, die in realen klinischen Situationen eben mit Verdacht auf Blasensprung und gleichzeitiger vaginaler Blutung präsentieren, in diesen Studien nicht repräsentiert waren [12].

24.5 Tests zur Abschätzung des Risikos für Präeklampsie

Präeklampsie ist ein weiterer Gefahrenzustand in der Schwangerschaft, dessen Früherkennung mit Hilfe von Biomarkern im Serum inzwischen etabliert ist. Schwieriger ist diese Erkennung wiederum in Regionen mit geringer medizinischer Infrastruktur und niedrigen Ressourcen. Daher werden hier preiswerte, sensitive und spezifische POCT-Verfahren benötigt, die von medizinischem Hilfspersonal oder den Patientinnen selbst durchgeführt werden können [1]. Erste Ansätze hierfür waren urinbasierte Diagnostikalgorithmien, welche geeignet waren, diejenigen Schwangerschaften, die ohne Gefahr fortgesetzt werden konnten zu unterscheiden von Schwangeren, die sich in spezialisierte Behandlung begeben mussten. Während die Diskriminanz von Podozyten im Urin sehr gut war [6], war das Verfahren noch nicht für POCT geeignet, da die mikroskopische Erkennung bisher nicht ausreichend automatisierbar war. Die Protein-zu-Kreatinin-Ratio war zwar spezifisch, jedoch nicht ausreichend sensitiv [13]. Inzwischen gehen jüngste Bestrebungen in Richtung einer Mischung aus POCT und mobile Health: eine Smartphone-App, mit deren Hilfe die Nutzer am Urin eine Farbreaktion in sieben Schritten vor Ort durchführen (Congo Red Dot) und vom Smartphone selbst – aus einem akquirierten Bild – die Farbintensität quantifiziert wird um die Konzentration von bestimmten, fehlerhaft gefalteten Proteinen im Urin zu bestimmen [9].

24.6 POCT im Kreissaal – pH-Meter

Aus dem Kreissaal ist POCT nicht wegzudenken: seit Jahrzehnten haben sowohl präpartal wie auch unmittelbar nach der Geburt die Bestimmungen von Nabelschnur-pH und Base Excess (sowie nachgeordnet pCO_2 , pO_2) große Bedeutung für das klinische Procedere. In Geburtsverläufen mit pathologischem Kardiotokogramm (CTG) werden die Kompensationsfähigkeit, bzw. die Reserven des ungeborenen Kindes mittels Mikroblutuntersuchungen (MBU's) vom kindlichen Skalp intrapartal überprüft, sofern dies die Muttermundseröffnung (ab ca. 4 cm) erlaubt. Voraussetzung ist ein Blasensprung, gegebenenfalls wird die Fruchtblase eröffnet und danach die MBU entnommen. Bei physiologischen pH-Werten und weiterbestehender Pathologie im CTG wird die MBU je nach Wert und klinischer Situation in 30–60 Minuten wiederholt. Ein Absinken des pH, z. B. unter 7,25 hat eine unmittelbare klinische Konsequenz, die je nach Geburtsfortschritt und -stadium in einer beschleunigten Austreibungsperiode, oder einer vaginal-operativen Geburt (je nach Höhenstand mit Vakuumextraktion oder Zangenextraktion), oder auch – bei noch geringer Muttermundseröffnung – einem eiligen Kaiserschnitt resultieren kann. Aufgrund der oft plötzlich einsetzenden Veränderungen, sowie der oft parallel laufenden Geburten sind kurze Wege, verlässlich gewartete pH-Meter und schnelle Analysen der Kapillarblutproben essenziell für ein optimales Kreissaalmanagement. Ansprüche von Qualitätsmanagement (z. B. Einführung eines individuellen Codes für jeden Benutzer des Gerätes) kollidieren hier teilweise mit unvorhersehbaren Situationen unter großem Zeitdruck, wenn z. B. nicht optimal für das Gerät geschulte Mitarbeiter, die rotierend eingesetzt werden, die Analysen durchführen sollen, bzw. müssen.

Eine kürzliche Cochrane-Meta-Analyse beurteilte die Wertigkeit von Laktatmessungen anstelle der traditionellen pH-Messung im Kreissaal [4]. Mehrere Studien hatten einen Vorteil der Laktatmessung postuliert, da diese bereits mit weniger Blutvolumen zu einem Messergebnis komme. Tatsächlich ist die Gewinnung einer vollen Kapillare fetalen Blutes unter Umständen keine kleine Herausforderung: bei Bewegungen der in Wehen liegenden Gebärenden muss mit einem Paraffin-getränkten Tupfer die Entnahmestelle gesäubert und vorbereitet werden, und ein kleiner, kontrollierter Schnitt am fetalen Skalp ausgeführt werden. Manche MBU gelingt nicht, entsprechend waren 98,7 % (Laktat) versus 79,4 % (pH) der Versuche zur fetalen Skalp-Blutentnahme erfolgreich (in der einen der beiden evaluierten Studien, die diese Angabe enthielt). Die Meta-Analyse enthielt 3.348 Mutter-Kind-Paare in zwei randomisiert kontrollierten Studien, die Ergebnisse zugunsten der Laktatbestimmungen wurden von starkem Bias bestimmt, da drei neonatale Todesfälle, die nichts mit dem Geburts-pH zu tun hatten, alle in der Gruppe mit pH-Bestimmung trafen. Zwei Babies hatten präpartal nicht bekannte Diaphragmahernien und eines eine angeborene Herzfibrose [4]. Da Geburts-pH und Base-Excess seit Jahren essenzielle Bestandteile von Perinatalerhebungen sind und ihrerseits als Qualitätsindikatoren für die geburtshilfliche Performance ganzer Abteilungen verwendet werden, ist ihr Ersatz durch Laktatmessungen nicht sehr bald zu erwarten.

24.7 Problematik der ungesteuerten Testverfügbarkeit

In der ambulanten Frauengesundheit gewinnen POCT-Produkte, die in Apotheken, Drogeriemärkten und Supermärkten verkauft werden, zunehmend an Bedeutung. Eine Publikation, die sich mit dieser Entwicklung kritisch auseinandergesetzt hat, warnte davor, dass dadurch manche präanalytischen und postanalytischen Probleme, die schon bei traditionellen Laboranforderungen existieren, hierdurch noch massiv verstärkt werden können [10]: als Beispiel hierfür seien in manchen Apotheken angebotene Hormontests genannt, die ohne Rücksicht auf die Angemessenheit einer Testanforderung z. B. Progesteronbestimmungen in Zyklusphasen ermöglichen, in denen keine nennenswerten Analytkonzentrationen zu erwarten sind (präanalytisches Problem), wodurch ein „Mangel“ definiert wird, der unter Umständen physiologisch ist (postanalytische Fehlinterpretation). Hinzu kommen bei manchen frei verkäuflichen POCT-Systemen Probleme der Gewinnung von z. T. ungeeigneten biologischen Materialien (z. B. Spoturin statt Morgenurin), unrichtiger Testdurchführung, fehlerhafter Ergebnisablesung, fehlende Warnhinweise bei kritischen Werten und die Überprüfbarkeit von Ergebnissen [11] nach der unmittelbaren Testdurchführung (z. B. mittels Chip-Technologie bei seriell zu verwendenden Testgeräten).

24.8 POCT zur Verhütung und bei Kinderwunsch

Ein neues erfolgreiches Anwendungsgebiet von POCT-Technologie sind Ovulationsmonitore, die u. a. mit Hilfe von Urin-Sticks auf der Basis von Quotienten aus Estron und LH, oder aber mit anderen Indikatoren wie Körperkerntemperatur, zervikalem Mukus oder Speichel die Ovulationswahrscheinlichkeit berechnen. Je nach eingestellter Empfindlichkeit und Programmierung werden verschiedene Modelle zur natürlichen Familienplanung, wie auch als Fertilitätsmonitore vertrieben. Für wissenschaftliche Zwecke sind diese POCT-Systeme erfolgreich in Beobachtungsstudien zu Ovulation und Anovulation verwendet worden, sowohl um den richtigen Zeitpunkt für Blutentnahmen nach der mutmaßlichen Ovulation festzulegen, also auch um Häufigkeiten von anovulatorischen vs. ovulatorischen Zyklen über längere Zeiträume dezentral zu erfassen [11]. Inzwischen sind entsprechende Urin-Sticks auch ohne Mini-Computer erhältlich, und können z. B. mit Handy-Apps kombiniert werden.

Eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit zu Zykluscomputern und – Apps zählte aktuell 8 Temperaturcomputer (darunter einen OvulaRing, ein Vaginaltampon und einen drahtlosen Biosensor), drei Hormoncomputer, sechs Minimikroskope und zwei Widerstandsmessgeräte, welche Selbstmessungen in Speichel oder Vaginalsekret ermöglichen [5]. Letztere können nach Einschätzung der Autoren aktuell nicht für die Empfängnisverhütung empfohlen werden, wobei Verbesserungen auf dem Gebiet der Hormoncomputer zu erwarten sind. Unter den Fertility-Apps werden reine Menstruationskalender-Apps von Apps zur natürlichen Familienplanung unterschieden, die auch Symptome bzw. Körperzeichen wie Basaltemperatur, Zervixschleim, Muttermund dokumentieren, einige können mit einer Online-Zyklusverwaltung synchronisiert werden. Die Arbeitsgruppe Natürliche Familienplanung (NFP) hat für ihre Kurs- und Beratungsmethode in einer Studie einen PEARL-Index von 0,4 bei „perfect use“ errechnet. Die Zyklusdatenbank von myNFP umfasst 200.000 Zyklen (<https://mynfp.de>).

24.9 POCT in der Nachsorge bei medikamentösem Schwangerschaftsabbruch

Auch zur POCT-gestützten Nachsorge nach medikamentöser Abortio existieren Studien, in denen hCG-Bestimmungen von Patientinnen selbst durchgeführt wurden. Die Erfahrungen waren hierbei nicht durchweg positiv, manche Patientinnen fühlten sich durch die alleinige Durchführung der Tests mehr besorgt, und die psychosoziale Dimension dieser Nachsorge, wie auch die Auswirkungen von POCT-Ergebnissen in manchen anderen Situationen, sollte nicht unterschätzt werden [7].

24.10 Literatur

- [1] Acestor N, Goett J, Lee A, Herrick TM, Engelbrecht SM, Harner-Jay CM, Howell BJ, Weigl BH (2016) Towards biomarker-based tests that can facilitate decisions about prevention and management of preeclampsia in low-resource settings. *Clin Chem Lab Med* 54(1):17–27
- [2] Cantero M, Redondo M, Martín E, Callejón G, Hortas ML (2015) Use of quality indicators to compare point-of-care testing errors in a neonatal unit and errors in a STAT central laboratory. *Clin Chem Lab Med* 53(2):239–47
- [3] Demilie T, Beyene G, Melaku S, Tsegaye W (2014) Diagnostic accuracy of rapid urine dipstick test to predict urinary tract infection among pregnant women in Felege Hiwot Referral Hospital, Bahir Dar, North West Ethiopia. *BMC Res Notes* 7:481
- [4] East CE, Leader LR, Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB, Lau R (2015) Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD006174
- [5] Freundl G, Gnoth C, Krahlisch M (2016) Zykluscomputer und -Apps. *Gynäkologische Endokrinologie* 14:93–104
- [6] Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST, Rosenthal DW, Watson WJ, Brost BC, Rose CH, Gavrilova L, Craigo P, Bailey KR, Achenbach J, Schiffer M, Grande JP (2007) Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 196(4):320.e1–7
- [7] Hassoun D, Périn I, Hiên H, Demars HH (2016) Feasibility of self-performed urine pregnancy testing for follow-up after medical abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 197:174–8
- [8] Johnson S, Cushion M, Bond S, Godbert S, Pike J (2015) Comparison of analytical sensitivity and women's interpretation

of home pregnancy tests. *Clin Chem Lab Med* 53(3):391–402

- [9] Jonas SM, Deserno TM, Buhimschi CS, Makin J, Choma MA, Buhimschi IA (2016) Smartphone-based diagnostic for preeclampsia: an mHealth solution for administering the Congo Red Dot (CRD) test in settings with limited resources. *J Am Med Inform Assoc* 23(1):166–73
- [10] Lippi G, Plebani M, Favalaro EJ, Trenti T (2010) Laboratory testing in pharmacies. *Clin Chem Lab Med* 48(7):943–53
- [11] Niethammer B, Körner C, Schmidmayr M, Luppá PB, Seifert-Klauss VR (2015) Non-reproductive Effects of Anovulation: Bone Metabolism in the Luteal Phase of Premenopausal Women Differs between Ovulatory and Anovulatory Cycles. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 75(12):1250–1257
- [12] Palacio M, Kühnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L (2014) Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth* 31;14:183
- [13] Sanchez-Ramos L, Gillen G, Zamora J, Stenyakina A, Kaunitz AM (2013) The protein-to-creatinine ratio for the prediction of significant proteinuria in patients at risk for preeclampsia: a meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci* 43(2):211–20