

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

DISSERTATION

Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen
von Atosiban versus Fenoterol-Intervalltokolyse

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Nonnenmacher

aus Pforzheim

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Hartmut Hopp
2. Prof. Dr. med. Gilbert Schönfelder
3. Priv.Doz. Dr. med. Ines Schönborn

Datum der Promotion 22.02.2008

Inhaltsverzeichnis

1 VERZEICHNISSE	6
1.1 Abkürzungsverzeichnis	6
1.2. Abbildungsverzeichnis	8
1.3. Tabellenverzeichnis	8
2 DANKSAGUNG	9
3 EINLEITUNG	10
3.1 Frühgeburtslichkeit	10
3.2 Definition der Frühgeburt	12
3.2.1 Definition von Abort und Frühgeburt.....	12
3.2.2 Klassifikation der Neugeborenen.....	13
3.3 Ursachen der Frühgeburt.....	14
3.3.1 Pathophysiologische Vorgänge	14
3.3.2 Vermeidbarkeit der Ursachen.....	16
3.3.3 Infektionen als Frühgeburtsursache	17
3.3.5 Psychosoziale Ursachen	19
3.4. Folgeschäden der Frühgeburtslichkeit.....	20
3.4.1 Mortalität.....	20
3.4.2 Morbidität.....	21
3.5 Kosten.....	22
3.6. Medikamentöse Wehenhemmung	23
3.6.1 Physiologie der myometrialen Kontraktion und Relaxation.....	23
3.6.2 Tokolytika	26
4 FRAGESTELLUNG	30

5 MATERIAL UND METHODEN	31
5.1. Methodik	31
5.2. Medikamente	32
5.2.1 Atosiban/Tractocile®	32
5.2.2. Partusitsten/Fenoterol	32
5.3 Tokolytische Wirksamkeit.....	33
5.4 Medikamentöse Sicherheit / Verträglichkeit	33
5.6 Statistik	34
5.6.1 Wirksamkeit.....	35
5.6.2 Unerwünschte Wirkungen	36
6 ERGEBNISSE	37
6.1 Allgemein	37
6.1.1 Tokolytische Wirksamkeit.....	37
6.1.2 Tokolysedauer	39
6.2 Fenoterol Wirksamkeit Einlingsgravidität	42
6.3 Fenoterol Wirksamkeit Mehrlingsgravidität	43
6.4 Atosiban Wirksamkeit Einlingsgravidität.....	44
6.5 Atosiban Wirksamkeit Mehrlingsgravidität.....	46
6.6 Fenoterol Patientenprofil	47
6.7 Atosiban Patientenprofil	49
6.8 Fenoterol unerwünschte Wirkungen.....	52
6.9 Fenoterol unerwünschte Wirkungen bei Mehrlingsgravidität.....	53
6.11 Atosiban unerwünschte Wirkungen Mehrlingsgravidität.....	56
6.12 Fenoterol fetales Outcome Einlingsgravidität.....	57
6.13 Fenoterol fetales Outcome Mehrlingsgravidität.....	59
6.14 Atosiban fetales Outcome Einlingsgravidität	61
6.15 Atosiban fetales Outcome Mehrlingsgravidität	63
6.16 Grundcharakteristika der Patientinnen	64

7 DISKUSSION	65
7.1 Hintergrund	65
7.2 Wirksamkeit der Medikamente Fenoterol und Atosiban für die Tokolyse.....	66
7.4 Tokolysedauer / Anschließtokolyse	73
7.5 Schlussfolgerung	73
7.6 Ökonomische Gesichtspunkte	74
7.7 Andere Tokolytika	75
7.8 Ausblick.....	76
8 ZUSAMMENFASSUNG	77
9 LITERATURVERZEICHNIS	77
10 VERÖFFENTLICHUNGEN	90
11 LEBENSLAUF	91

1 Verzeichnisse

1.1 Abkürzungsverzeichnis

μ	Mikro
A	Atosiban Einlinge
AA	Arachidonsäure
Abb.	Abbildung
Ach	Acetylcholin
AM	Atosiban Mehrlinge
AOC	Agonisten Operated Channels
Apgar	Punktschema zur Beurteilung des Zustandes von Neugeborenen
ATP	Adenosintriphosphat
bpm	beats per minute
Ca ²⁺	Kalzium
Ca-Cam	Kalzium-Calmodulin-Komplex
Ca	Calmodulin
cAMP	cyklische Adenosin Mono Phosphat
cGMP	cyklische Guanosin Mono Phosphat
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
Cl ⁻	Chlorid
COX	Cyclooxygenase
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CTG	Cardio Toko Gram
DAG	Diacylglycerol
SR	Sarkoplasmatischen Retikulum
E ₂ /F _{2α}	Prostaglandinrezeptor
ET	Endothelin
F	Fenoterol Einlinge
FM	Fenoterol Mehrlinge
g	Gramm
GG	Geburtsgewicht
Gi	inhibitorisches G-Protein
Gs	stimulierendes G-Protein

GTP	Guanosin Triphosphat
h	Stunde
HELLP	Hämolyysis Elevated Liver enzymes Low Platelets
HPA	hypothalamic-pituitary-adrenal axis
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IE	Internationale Einheiten
IP3	D-myoinositoltriphosphat
min	Minute
MLC	Myosinleichtketten
MLCK	Myosinleichtkettenkinase
MP	Myosinphosphatase
Na ⁺	Natrium
NapH	Nabelschnurarterien pH
NO	Nitric Oxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
p.m.	post menstruationem
PIP2	Phosphatidyl-Inositol 4,5-bisphosphonat
PTHrP	Releasin Hormon (CRH) und Parathyroid Hormone-Related Peptide
SSW	Schwangerschaftswochen
USA	United States of America
VIP	Vasoaktives Intestinales Peptid
VOC	Voltage Operated Channels

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathomechanismen der Frühgeburtenentstehung ²⁵	15
Abbildung 2: Wahrscheinliche Zusammenhänge zwischen aufsteigenden Infektionen und der Auslösung eines Spätabortes oder einer Frühgeburt. ¹³²	18
Abbildung 3: Perinatale Mortalität in Deutschland 1999 ³² Aufgeschlüsselt nach Geburtsgewicht (errechnet laut Angaben des statistischen Bundesamtes).....	20
Abbildung 4: Neurosensorische Beeinträchtigungen bei Frühgeborenen ³⁶	21
Abbildung 5: Signalwege der Uteruskontraktion und Relaxation ⁴²	23
Abbildung 6: Magnesium zur Tokolyse	29
Abbildung 7: Atosiban.....	32
Abbildung 8: Fenoterol	32
Abbildung 9: Tokolytische Wirksamkeit Fenoterol-Intervalltokolyse vs. Atosibantokolyse bei Einlingsgravidität.....	38
Abbildung 10: Tokolytische Wirksamkeit Fenoterol-Intervalltokolyse vs. Atosibantokolyse bei Mehrlingsgravidität.....	38
Abbildung 11: Tokolysedauer für Einzelkinder + Zwillinge.....	39
Abbildung 12: Tokolysedauer Einzelkinder.....	40
Abbildung 13: Tokolysedauer Zwillinge	41

1.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition Abort, Frühgeburt etc.	12
Tabelle 2: Klassifikation der Neugeborenen	13
Tabelle 3: Ursachen für Spätaborte und Frühgeburten	16
Tabelle 4: Urogenitale Infektionen und Komplikationen in der Schwangerschaft	19

2 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Hartmut Hopp als Leiter der geburtshilflichen Abteilung des Campus Benjamin Franklin der Charité sei für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Promotion gedankt, ebenso für die immer aufmunternden Worte und die väterliche Begleitung.

Bei den Hebammen und allen ärztlichen Kollegen möchte ich mich ganz herzlich bedanken, für Ihre fortwährende Unterstützung und Zusammenarbeit, die diese Arbeit ermöglichten. Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Norbert Fuhr, für seine Hilfsbereitschaft und meine klinische Ausbildung.

Ganz besonders herzlich bedanke ich mich bei meiner Mitdotorandin Jacqueline Schönfelder und guten Freundin. Auch möchte ich Gilbert Schönfelder danken für alle Tips und Tricks, die man für so eine Arbeit benötigt.

Meinen Freunden gilt meine Dankbarkeit für ihre Aufmunterung und Unterstützung bezüglich der Fertigstellung dieser Arbeit.

Meinen Eltern und meiner Schwester danke ich für ihre unentwegte Teilnahme, Motivation und Unterstützung sowohl im Verlauf dieser Arbeit als auch während meiner gesamten beruflichen Ausbildung.

3 Einleitung

3.1 Frühgeburtlichkeit

Frühgeburten sind für 75-95% aller neonatalen Todesfälle verantwortlich, bei den überlebenden Kindern unter 37 Schwangerschaftswochen beträgt das Risiko für eine Behinderung 10-15%^{1,2,3}.

Die Frühgeburtenrate konnte in den letzten 10 Jahren nicht gesenkt werden und liegt in Deutschland bei ungefähr 7,8%. Nach Auflistung des Statistischen Bundesamts sind die Frühgeburtssziffern unter Berücksichtigung der Geburtsgewichte seit 1980 in Deutschland praktisch unverändert^{4,5}.

Auch in anderen entwickelten Ländern liegt die Frühgeburtenrate zwischen 7-12%, zum Beispiel in den USA bei 11,5 %^{6,7}.

Trotz intensiver Bemühungen, vorzeitige Geburten auch in Deutschland zu verhindern, sind die Erfolge in der Senkung der perinatalen Mortalität in den zurückliegenden zwei Jahrzehnten vor allem auf die großen Fortschritte in der neonatalen Intensivüberwachung und auf Konzentration der Behandlung von Patientinnen mit drohender Frühgeburt in Perinatalzentren zurückzuführen .

Die perinatale Mortalität liegt für Frühgeburten unter 37 Schwangerschaftswochen derzeit bei 6,5%⁸.

Etwa zwei Drittel aller Frühgeburten treten nach vorzeitigen Wehen, vorzeitigem Blasensprung oder Zervixinsuffizienz auf. Obwohl die tatsächlichen Ursachen für eine vorzeitige Wehentätigkeit und den vorzeitigen Blasensprung im Einzelfall schwer zu eruieren sind, weisen viele Untersuchungen der letzten Zeit auf eine lokale oder systemische Infektion als auslösenden Faktor hin.

Als klinisches Leitsymptom treten meist vorzeitige Wehen auf, die seit mehr als 40 Jahren symptomatisch mit Wehenhemmern, Tokolytika, behandelt werden^{3,9,10,11}.

Seit vielen Jahren wird die Tokolyse, die Wehenhemmung, mit Beta-2-Sympathomimetika als Therapieverfahren der ersten Wahl angewandt.

Das in Deutschland zumeist verwendete Beta-2-Sympathomimetikum Fenoterol weist gravierende Nebenwirkungen auf. Weitere Betaagonisten mit gleichem Nebenwirkungsprofil sind Ritodrin, Terbutalin und Clenbuterol.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Tokolytika sind durch ihren pharmakologischen Ansatz bedingt. Tachykardie, Palpitationen, Nervosität, Nausea, Erbrechen und Kopfschmerzen zählen zu den Hauptnebenwirkungen^{12,13,14}.

Durch eine Steigerung des Herzzeitvolumens, und vermehrte Wasserretention kann es zu einer Gefährdung durch ein Lungenödem kommen^{15,16}.

Der diaplazentare Transfer von Betaagonisten kann zu fetalen Nebenwirkungen führen. In bis zu 28% der Fälle treten fetale Tachykardien auf.

Nach zahlreichen Studien wird die Wirksamkeit der Betaagonisten zur langfristigen Tokolyse gegenwärtig sehr zurückhaltend gesehen. Jedoch haben die Ergebnisse eindeutig gezeigt, dass zumindest kurzfristig eine Wehenhemmung nach intravenöser Applikation erreicht und die Geburt häufig mindestens um zwei Tage verzögert werden kann.

Dieses Zeitintervall kann im einzelnen Fall sehr nützlich sein, da eine Induktion der fetalen Lungenreife mit Glucocorticoiden, insbesondere Betamethason, und ein Transport in ein Perinatalzentrum möglich wird.

Demgegenüber konnte der Nachweis einer durch Langzeittokolyse klinisch bedeutsamen Schwangerschaftsverlängerung nicht erbracht werden^{12,14,15,17,18}.

Der Ansatz zur Verbesserung der Tokolyse war aufgrund dieser Daten und angesichts der zum Teil massiven Nebenwirkungen sehr wünschenswert.

In den letzten Jahren wurden unterschiedliche neue Medikamente zur Tokolyse eingesetzt. Darunter Oxytocinrezeptorantagonisten (Atosiban), Kalziumkanalblocker (Nifedipin), Prostaglandinsynthetasehemmer (Indomethacin), NO-Donatoren (Nitroglycerin) und Magnesiumsulfat^{6,7,8,15,17,18,19,20,21,22,23}.

Atosiban ist ein zyklisches Nonapeptid und ein kompetitiver, nicht selektiver Antagonist für den Oxytocin- und den Arginin-Vasopressinrezeptor.

Die typischen Nebenwirkungen herkömmlicher Tokolytika treten unter Atosiban-Therapie kaum auf²⁴.

Atosiban musste hinsichtlich seiner Sicherheit, Effizienz und unerwünschten Wirkungen gegenüber den weltweit eingesetzten Betaagonisten geprüft werden. Dementsprechend wurde in drei randomisierten Vergleichsstudien Atosiban gegen Ritodrin¹¹⁹, Terbutalin¹²⁴ und Salbutamol¹²⁸ geprüft und diese Daten in der bisher weltweit größten Untersuchung zur Anwendung von Tokolytika zusammengeführt⁴⁶.

Aufgrund der bisherigen Datenlage dieser Untersuchungen kann Atosiban als das derzeit am besten dokumentierte Evidence-based-Tokolytikum gelten.

Jedoch war das neue Pharmakon, auf das die Geburtshilfe große Hoffnungen gesetzt hatte, nicht wirksamer als Fenoterol.

Aufgrund des deutlich günstigeren Profils an unerwünschten Wirkungen gegenüber Fenoterol stellt der Oxytocin-Rezeptorantagonist Atosiban einen interessanten, neuen Therapieansatz dar.

Als Nachteil stellen sich die hohen Behandlungskosten für Atosiban, die pro Zyklus ca. 750,- Euro betragen und damit ca. 10 fach höher liegen als die von Fenoterol, dar (ca. 67,- Euro)^{8,21}.

3.2 Definition der Frühgeburt

3.2.1 Definition von Abort und Frühgeburt

Die begriffliche Differenzierung zwischen Frühabort, Spätabort, Totgeborenem, Frühgeborenem und Reifgeborenem erfolgt nach den in Tabelle 1 genannten Kriterien:

Tabelle 1: Definition Abort, Frühgeburt etc. (GG = Geburtsgewicht)

Bezeichnung	Definition
Frühabort	< 12+0 SSW p.m.*
Spätabort	≥12+0 SSW p.m.*, < 500 g GG
Totgeborenes	≥500 g GG ohne Lebenszeichen
Frühgeborenes	< 37+0 SSW p.m., mit Lebenszeichen oder Totgeborenes ≥500 g GG
Reifgeborenes	≥37+0 SSW p.m. unabhängig von Gewicht oder Zustand

* nach ICD 10 [<http://icd.web.med.uni-muenchen.de/texte/5.icd10.r.html>]¹³¹

In der Literatur wird nicht immer zwischen Früh- und Spätabort unterschieden. Diese Grenzziehung ist aber wichtig, da Früh- und Spätaborte sowie Frühgeburten teilweise unterschiedliche Ursachen haben. Demzufolge ist für ihre Vermeidung auch eine andere Vorgehensweise erforderlich. Zum Beispiel führen Chromosomenanomalien eher zu Frühaborten, während ascendierende genitale Infektionen eher zu Spätaborten und zu frühen Frühgeburten führen.

3.2.2 Klassifikation der Neugeborenen

Die Klassifikation der Neugeborenen kann nach Schwangerschaftswochen, nach Geburtsgewicht sowie nach Perzentilen erfolgen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Klassifikation der Neugeborenen

Nach Schwangerschaftswochen (SSW)	
extrem früh Frühgeborenes	< 28+0 SSW
sehr früh Frühgeborenes	< 32+0 SSW
Frühgeborenes*	< 37+0 SSW
zum Termin Geborenes*	≥37+0 und < 42+0 SSW
Übertragenes Neugeborenes*	≥42+0 SSW
Nach Geburtsgewicht	
extrem niedriges Geburtsgewicht *#	< 1000 g
sehr niedriges Geburtsgewicht*#	< 1500 g
niedriges Geburtsgewicht *#	< 2500 g
Normales Geburtsgewicht	2500 - 4499 g
Übergewicht	≥4500 g
Nach Perzentilen	
schwer hypotroph	< 3. Perzentile
leicht hypotroph	≥3. und < 10. Perzentile

hypotroph	< 10. Perzentile
Eutroph	10. – 90. Perzentile
Hypertroph leicht hypertroph schwer hypertroph	> 90. Perzentile > 90. und ≥97. Perzentile > 97. Perzentile

* nach ICD 10 [<http://icd.web.med.uni-muenchen.de/texte/5.icd10.r.html>]¹³¹

Die Definitionen „Niedriges Geburtsgewicht“, „Sehr niedriges Geburtsgewicht“ und „Extrem niedriges Geburtsgewicht“ sind keine sich ausschließenden Kategorien. Unterhalb der festgesetzten Grenzen sind sie allumfassend und daher überlappend (d.h. „Niedriges Geburtsgewicht“ schließt „Sehr niedriges Geburtsgewicht“ ein und „Sehr niedriges Geburtsgewicht“ schließt „Extrem niedriges Geburtsgewicht“ ein). [ICD 10]

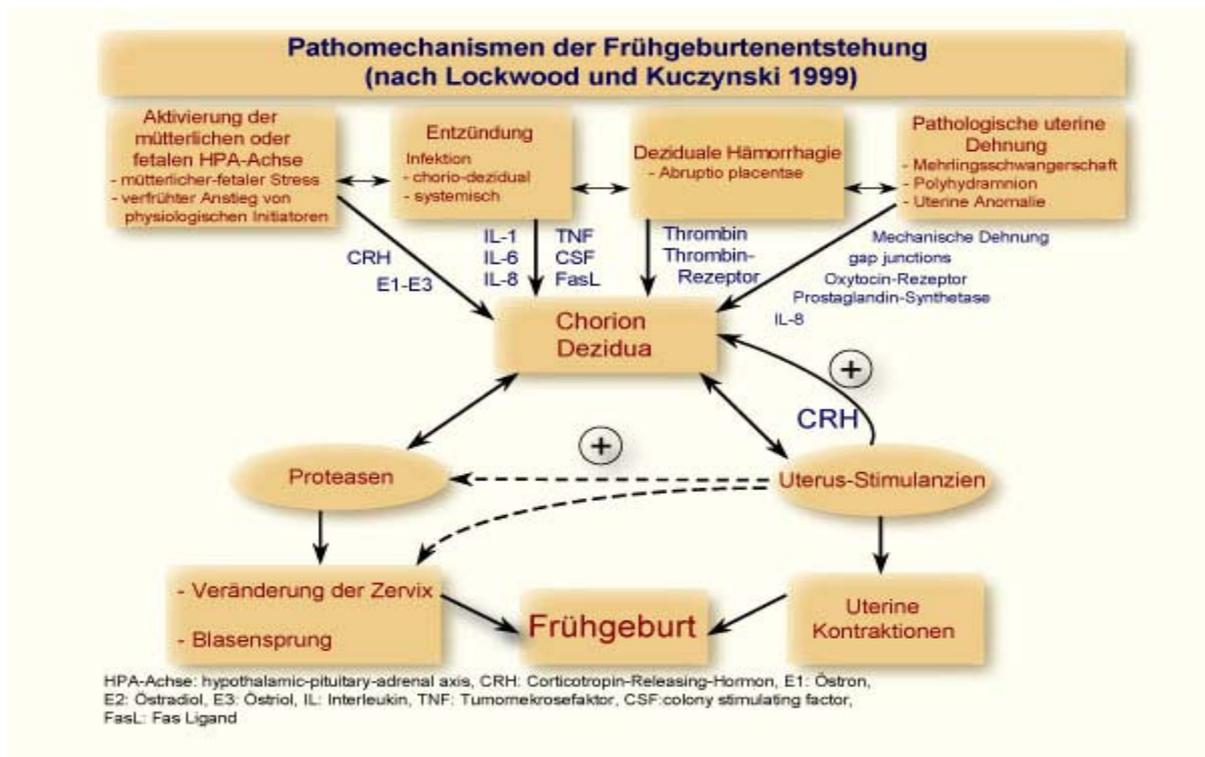
3.3 Ursachen der Frühgeburt

3.3.1 Pathophysiologische Vorgänge

Für Spätaborte und Frühgeburten ist seit langem eine Reihe von Ursachen bekannt. Die meisten der bekannten Ursachen für eine Frühgeburt kann man einem von vier pathogenen Prozessen zuordnen²⁵:

- Dezidual-chorioamniotische oder systemische Entzündung
- Deziduale Hämorrhagie
- Pathologische Dehnung des Uterus
- Aktivierung der mütterlichen oder fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis)

Die verschiedenen Pathomechanismen verlaufen zunächst auf unterschiedlichen Wegen, dann aber über eine gemeinsame Endstrecke, welche schließlich zu Veränderungen der Zervix, vorzeitigem Blasensprung und/oder vorzeitigem Wehen führt und mit einer Frühgeburt endet (siehe Abb. 1).

Abbildung 1: Pathomechanismen der Frühgeburtenentstehung²⁵

Weitere Frühgeburtsursachen sind²³:

- Störungen der Plazentation und der Plazentaentwicklung (wie Plazentainsuffizienz mit fetaler Retardierung, alle Formen der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie und die Placenta praevia) tragen mit bis zu 25% zur Frühgeburtslichkeit bei.
- Uteruspathologien (Uterus arcuatus, Uterus duplex)
- Fetale Ursachen wie Fehlbildungen und Mehrlinge

Die Frühgeburt erfolgt zu ca.²⁶:

- 1/3 nach vorzeitigem Blasensprung
- 1/3 wegen vorzeitiger Wehentätigkeit (mit und ohne erkennbare Ursache)
- 1/3 durch Schwangerschaftsbeendigung wegen kindlicher oder mütterlicher Indikation.

3.3.2 Vermeidbarkeit der Ursachen

Manche Ursachen einer Frühgeburt lassen sich kaum oder gar nicht beeinflussen (z.B. wenn das Kind wegen vorzeitiger Plazentalösung vorzeitig zur Welt gebracht werden muss). Andere Ursachen dagegen lassen sich, wenn die entsprechenden Störungen rechtzeitig erkannt und behandelt werden, weitgehend vermeiden (z.B. Frühgeburten aufgrund von aufsteigenden Infektionen oder Harnwegsinfekten). In Tabelle 3 sind die Haupt-Frühgeburtsursachen auch hinsichtlich ihrer Vermeidbarkeit dargestellt.

Tabelle 3: Ursachen für Spätaborte und Frühgeburten

I. Hauptursache : Aufsteigende genitale Infektion	
II. Nicht primär durch aufsteigende Infektionen bedingte, ganz oder teilweise vermeidbare, Spätabort- und Frühgeburtsursachen	Infektionsgeschehen wird begünstigt durch:
1. Überforderung und psychosomatische Störungen, ungünstige sozioökonomische Bedingungen	Beeinträchtigung des Immunstatus
2. Harnwegsinfekte, auch asymptomatische Bakteriurien	Toxinwirkung, gestörter Immunstatus?
3. Anatomische Beeinträchtigung der Zervix oder des Uterus (z.B. Zustand nach Konisation oder Kürettage)	Gestörte Abwehrbarriere
4. Mehrlingsschwangerschaft (hier kommen aber auch zusätzlich aufsteigende genitale Infektionen als Ursache in Betracht)	Überdehnung des Uterus, erhöhte Kontraktions-Bereitschaft, kritischer Zervix-Befund
5. Sonstige Infektionen wie Zytomegalie, Masern, Röteln, Hepatitis, Herpes, Toxoplasmose, Listeriose	Störung des Immunstatus, Toxinwirkung?
6. Hormonelle Störungen	
7. Genussmittel- und Drogenmissbrauch	

III. Bedingt oder nicht vermeidbare Ursachen einer Frühgeburt (Schwangerschafts-Beendigung oft indiziert)
1. Fetaler "Distress" – Plazentainsuffizienz
2. Fetale Anomalien, schwerwiegende Erkrankung des Feten
3. Schwerwiegende Erkrankung der Mutter (z.B. HELLP-Syndrom)
4. Uterine Blutungen (z. B. Plazenta praevia, vorzeitige Lösung)
5. Hydramnion

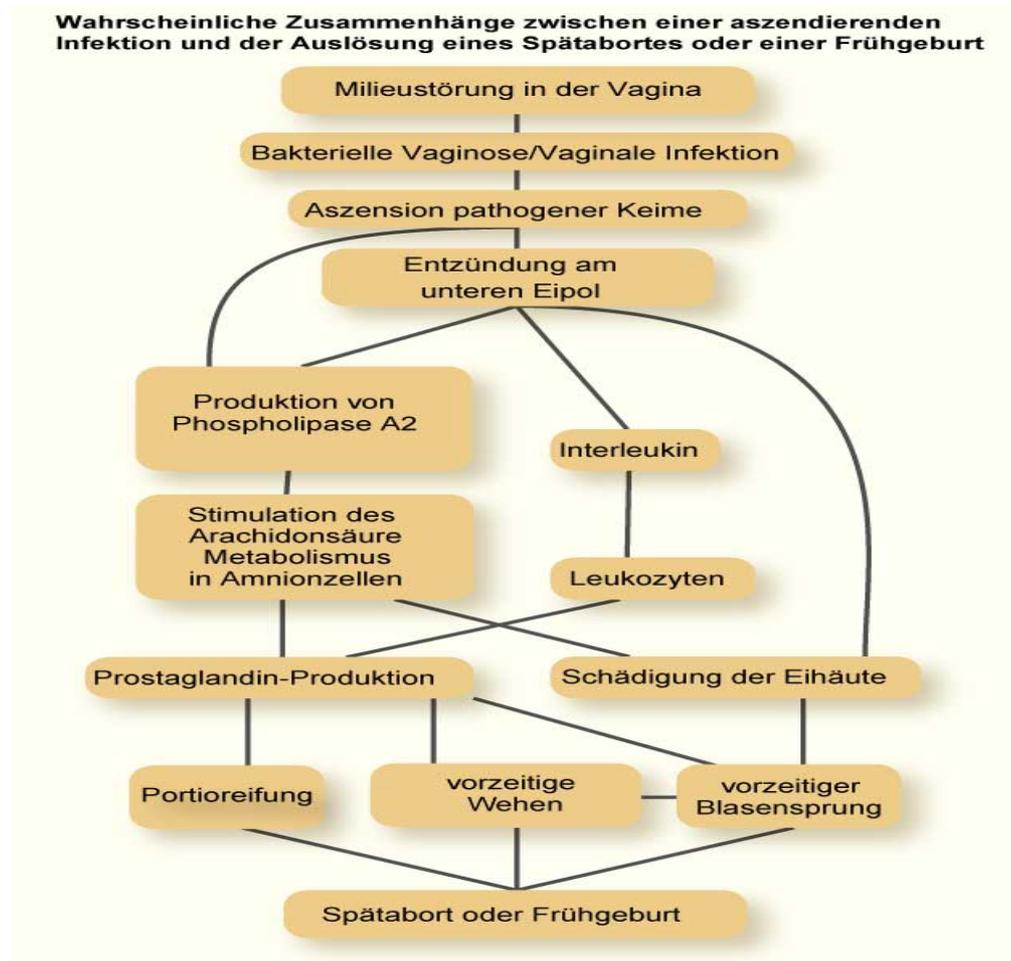
3.3.3 Infektionen als Frühgeburtsursache

Was effiziente Gegenmaßnahmen betrifft, so kann man sich auf die Erkenntnis beschränken, dass der weit überwiegende Teil der vermeidbaren Ursachen - ganz besonders aber im Schwangerschaftsbereich zwischen 12+0 SSW und 32+0 SSW in der aufsteigenden genitalen Infektion zu suchen ist und diesbezüglich angesetzte diagnostische und therapeutische Strategien von entscheidender Bedeutung sind.

Saling konnten 1991 bei frühgeborenen Kindern unter 2000g Geburtsgewicht in über 2/3 der Fälle konkrete Hinweise für eine Infektion finden²⁷.

Die wahrscheinlichen Zusammenhänge zwischen aufsteigenden Infektionen und der Auslösung eines Spätabortes oder einer Frühgeburt sind in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Wahrscheinliche Zusammenhänge zwischen aufsteigenden Infektionen und der Auslösung eines Spätabortes oder einer Frühgeburt.¹³²



Der Zusammenhang zwischen Infektionen und Frühgeburt ist inzwischen auch durch andere Studien nachgewiesen worden^{10,28,29}.

Infektionen sind bei rechtzeitiger Diagnosestellung noch gut einer Therapie zugänglich. Außer aufsteigenden genitalen Infektionen, kommen andere Infektionen, insbesondere Harnwegsinfekte, aber auch andere systemische Infektionen als Frühgeburtsursache in Betracht.

Tabelle 4 listet einige urogenitale Infektionen und ihre Folgen für Schwangerschaftsverlauf sowie kindliche und mütterliche Morbidität auf.

Tabelle 4: Urogenitale Infektionen und Komplikationen in der Schwangerschaft¹²⁹

Infektionen	Erhöhte Frühgeburtenrate	Erhöhte Infektionsmorbidity der Mutter	Erhöhte Infektionsmorbidity des Neugeborenen
Bakterielle Vaginose	Ja	ja	unklar
Chlamydia trachomatis	Ja	ja	ja
Streptokokken Gruppe B	Unklar	ja	ja
Neisseria gonorrhoea	Ja	ja	ja
Trichomonas vaginalis	Unklar	unklar	selten
Mycoplasma hominis	Unklar	unklar	unklar
Ureaplasma urealytikum	Unklar	unklar	unklar
Harnwegsinfektion	Ja	ja	nein
Candida-Arten	Nein	ja	ja

3.3.5 Psychosoziale Ursachen

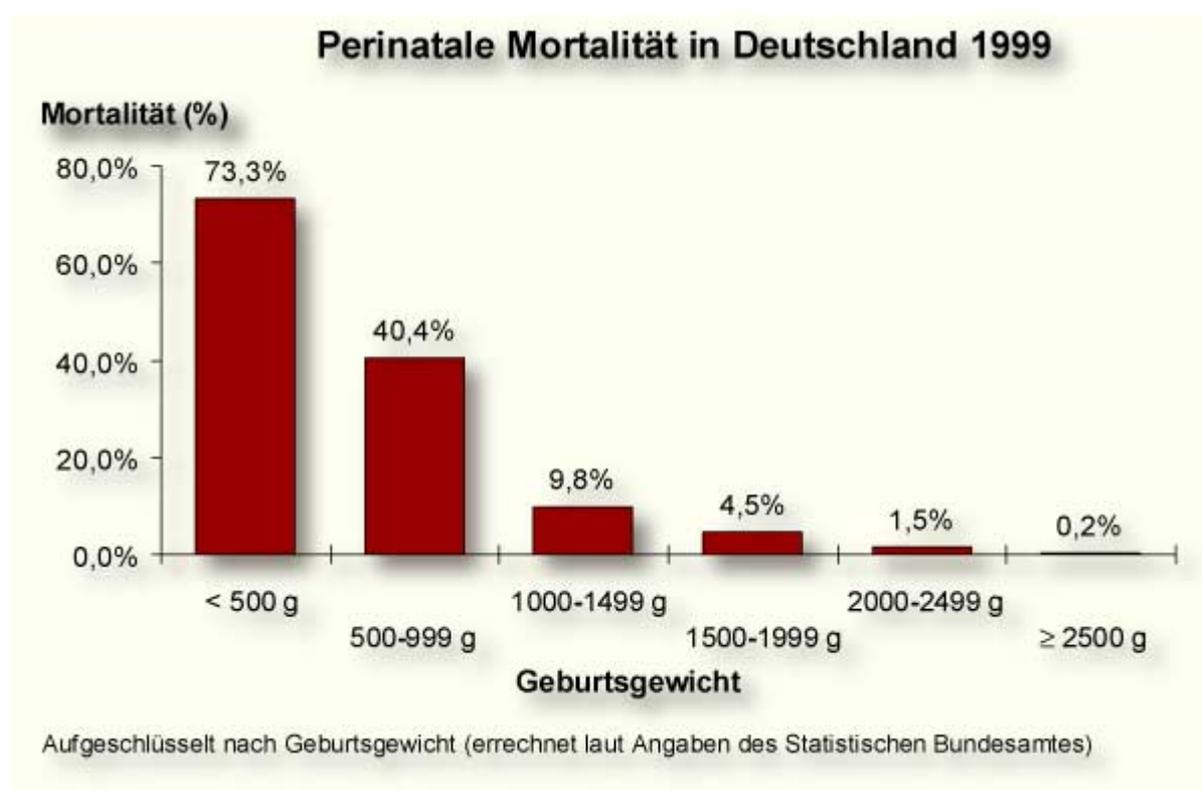
Unter anderem wird von verschiedenen Autoren^{30,31} die Ansicht vertreten, dass eine weitere Ursache für Frühgeburten soziale Probleme der betreffenden Schwangeren, wie auch psychischer und physischer Stress seien. Natürlich gibt es hier gewisse, lange bekannte Zusammenhänge. Stress kann über verschiedene Mechanismen wirken, zum einen über eine Erhöhung des CRH-Spiegels, aber auch über eine Schwächung des Immunsystems, welche zur leichteren Anfälligkeit für Infekte sowohl genitalen als auch nicht genitalen Ursprungs führt. Bei entsprechender Ausschöpfung des Mutterschutzgesetzes kann ein Teil der Schwangeren sowohl vor zu großer physischer Belastung durch ihre Arbeit aber auch vor psychischer Belastung geschützt werden (z.B. durch Krankschreibung, Beratung).

3.4. Folgeschäden der Frühgeburtlichkeit

3.4.1 Mortalität

Innerhalb der Gruppe der Frühgeborenen (<37+0 SSW) sind Kinder die sehr früh (<32+0 SSW) oder extrem früh (<28+0 SSW) geboren werden, bzw. mit sehr niedrigem (<1500 g) oder extrem niedrigen (<1000 g) Geburtsgewicht zur Welt kommen besonders gefährdet. Mit sinkendem Geburtsgewicht steigt zum einen die perinatale Mortalität sprunghaft an (Abb. 3), zum anderen ist auch die Morbidität der überlebenden Kinder immer noch sehr hoch.

Abbildung 3: Perinatale Mortalität in Deutschland 1999³²
Aufgeschlüsselt nach Geburtsgewicht (errechnet laut Angaben des statistischen Bundesamtes)



3.4.2 Morbidität

Bei einem Großteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1000 g ist mit mittel- bis schwergradigen Behinderungen (z.B. Zerebralparese, Seh- und Hörstörungen, Epilepsie) zu rechnen^{33,34}.

Andere, nicht ganz so schwere Störungen zeigen sich häufig erst mit zunehmendem Alter. Leichtere Behinderungen wurden bei Nachuntersuchungen einer Gruppe von ehemals mit einem Geburtsgewicht < 1000 g geborenen Kindern im 4. Lebensjahr bei 31 %, im 8. Lebensjahr sogar bei 53 % nachgewiesen³⁵.

Häufig sind beispielsweise Defizite der Entwicklung und Intelligenz, der Sprachentwicklung sowie reduzierte schulische Leistungen und Verhaltensprobleme, Störungen der viso-motorischen und loko-motorischen Integration, Hyperaktivität und Konzentrationsstörungen^{36,37}.

In Abbildung 4 wird das Ausmaß neurosensorischer Beeinträchtigungen dargestellt. Diese Zahlen verdeutlichen die vordringliche Aufgabe der Schwangerschafts- und Geburtsmedizin, besonders die Zahl der sehr frühen Frühgeburten zu reduzieren.

Abbildung 4: Neurosensorische Beeinträchtigungen bei Frühgeborenen³⁶



Die EPICure-Study untersuchte Kinder, die im Grenzbereich der Lebensfähigkeit bei 22+0 bis 25+6 Schwangerschaftswochen geboren wurden und nicht unter 400g wogen³⁸.

Diese Kinder wurden nach 30 Monaten und nach 6 Jahren nachuntersucht und einer standardisierten kognitiven und neurologischen Beurteilung unterzogen.

Im Follow up nach 6 Jahren konnten noch 241(78%) von 308 überlebenden Kindern eingeschlossen werden, die mit 160 Klassenkameraden verglichen wurden.

In 21% zeigten sich kognitive Beeinträchtigungen, definiert als Überschreitung von 2 Standardabweichungen.

Die kognitiven Beeinträchtigungen stiegen auf 41%, wenn die Kinder mit ihren Klassenkameraden verglichen wurden.

Es bestanden in 22% schwere, in 24% mittlere und in 34% leichte Behinderungen bei den Kindern. 12% der Kinder litten an zerebralen Lähmungen.

Schwere Behinderungen die im 30 Monate Follow up bestanden, waren in 86% nach 6 Jahren noch zu finden^{39,40}.

3.5 Kosten

Durch Frühgeburtlichkeit entstehen für die Gesundheitssysteme sehr hohe Kosten.

In den USA werden 35% der Gesamtgesundheitskosten für Frühgeburten aufgewendet.

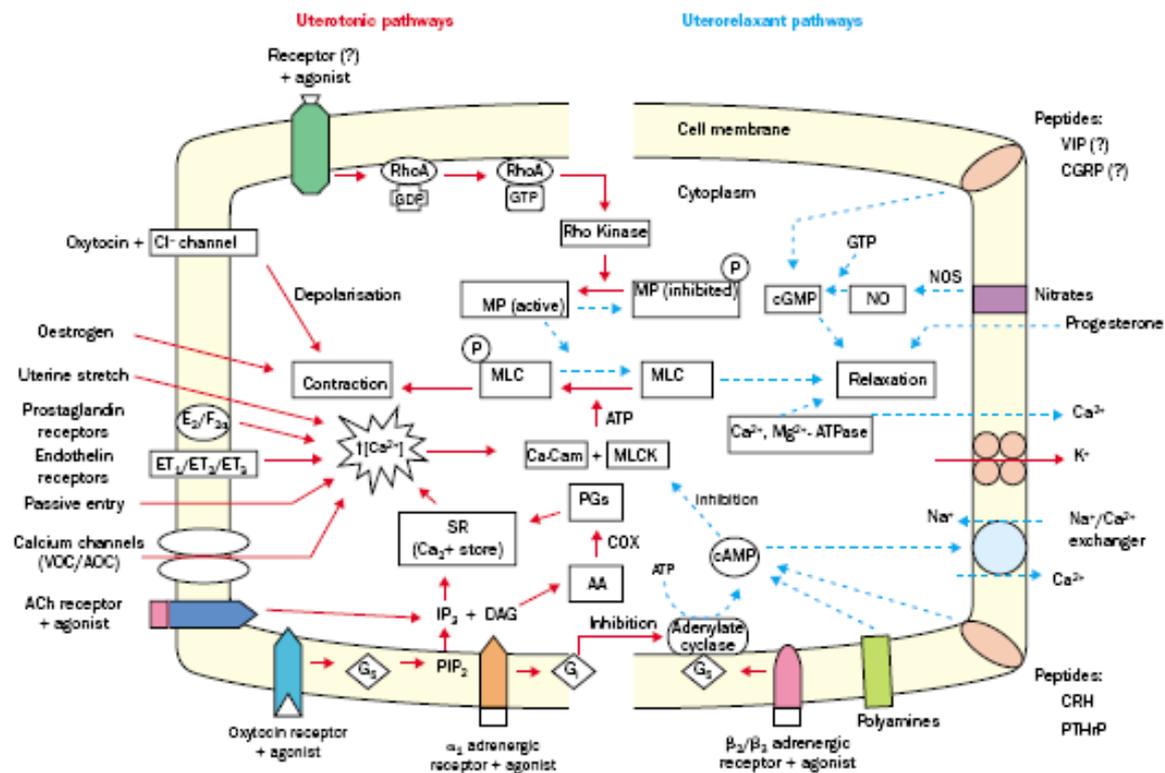
Die wöchentlichen Kosten für ein Frühgeborenes auf der neonatalen Intensivstation werden mit 10 000 \$ angesetzt, die lebenslangen Kosten für ein geschädigtes Kind mit 500 000 \$^{1,7}.

In Deutschland liegen die durchschnittlichen Kosten nach Berechnung der Krankenkassen bei Frühgeborenen unter 1000g bei 68000 Euro⁴¹.

3.6. Medikamentöse Wehenhemmung

3.6.1 Physiologie der myometrialen Kontraktion und Relaxation⁴²

Abbildung 5: Signalwege der Uteruskontraktion und Relaxation⁴²



3.6.1.1 Signalwege der Uteruskontraktion

Myometriale Kontraktion und Relaxation hängen von der Phosphorylierung und Dephosphorylierung von Myosinleichtketten (MLC) ab.

Die Phosphorylierung wird durch das Enzym Myosinleichtkettenkinase (MLCK) in Anwesenheit von Adenosintriphosphat (ATP), durch die intrazelluläre Kalziumkonzentration (Ca²⁺), in Verbindung mit dem Intermediärprotein Calmodulin (Cam), welche zusammen den Kalzium-Calmodulin-Komplex (Ca-Cam) bilden, reguliert.

Kalziumkanäle (spannungs- und agonisten-abhängig VOC/AOC), Membran-Endothelin-Rezeptoren (ET1,2,3), passiver Eintritt, Membran-Prostaglandin-Rezeptoren (E2, F2 α) und Dehnung, fördern den Anstieg von intrazellulärem Kalzium (\uparrow Ca²⁺), woraus eine Kontraktion von glatten Muskelzellen resultiert.

Die von Agonisten vermittelte Aktivierung von Membran-Acetylcholin (Ach) und von Oxytocinrezeptoren stimuliert die Produktion des second messenger D-myoinositoltriphosphat (IP3), welcher zur Aktivierung des Enzym Phosphoinositidase C (gekoppelt an den Oxytocinrezeptor durch ein stimulatorisches G-Protein (Gs)), am Plasmamembranständigen Phosphatidyl-Inositol 4,5-bisphosphonat (PIP2) führt.

IP3 setzt Kalzium aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum (SR) frei, was zu einem intrazellulären Kalziumanstieg und einer Zellkontraktion führt.

Als Nebenprodukt bei der Bildung von IP3 entsteht der second messenger Diacylglycerol (DAG), welcher eine Zellkontraktion über eine intrazelluläre Prostaglandinsynthese aus Arachidonsäure (AA) durch die Cyclooxygenase Enzyme (COX) vermittelt.

Östrogen führt zu einer erhöhten Zellkontraktilität durch eine Hochregulierung der COX-Enzyme, insbesondere der COX2-Isoform.

Die aktive Isoform von Myosinphosphatase (MP) dephosphoriliert Myosinleichtketten (MLC), und vermittelt dadurch Zellrelaxation.

Die Rezeptoragonistenbindung und die Formation oder Hochregulierung von intrazellulärem RhoA oder Rho-Kinase kann zu einer Verschiebung des Gleichgewichts der intrazellulären MP in Richtung der inaktiven Isoform und einer daraus resultierenden erhöhten Zellkontraktion führen, zum Beispiel über die Kalziumempfindlichkeit.

Die Agonistenbindung an den α 1-adrenergen-Rezeptor stimuliert das inhibitorische G-Protein (Gi), welches die Adenylatcyclase vermittelte Produktion von ATP zu cAMP inhibiert.

cAMP führt zu einer Zellrelaxation über unterschiedliche Wege, einschließlich der Inhibierung von Myosinleichtkettenkinase (MLCK) und dem Ausstrom von Kalzium durch den Natrium/Kalzium (Na⁺/Ca²⁺) Austauschkanal.

Chloridkanäle (Cl⁻), welche durch Oxytocin aktiviert werden können, vermitteln ihren tonisierenden Effekt durch Depolarisation der Membran der glatten Muskelzellen.

3.6.1.2 Signalwege der Uterusrelaxation

Aktivierung von beta-2 (β_2) and β_3 adrenergen Rezeptoren führen zu einem Anstieg von intrazellulärem cAMP, über Gs vermittelte Aktivierung von Adenylatcyclase, woraus eine Zellrelaxation resultiert.

Endogene oder exogene Nitrate werden zu Stickstoffmonoxid (NO), durch in den myometranen Zellen vorhandene Stickstoffmonoxidsynthase (NOS), umgewandelt.

Die Wirkung von NO erfolgt durch die Aktivierung von Guanylatcyclase, welche bei vorhanden sein von Guanosin Triphosphat (GTP), zyklisches (cGMP) produziert.

cGMP aktiviert Proteinkinasen, was unmittelbar zur Relaxierung von glatten Muskelzellen führt.

Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP) und Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), haben einen uterusrelaxierenden Effekt durch einen cGMP Anstieg.

Polyamine haben eine kalziumantagonistische Wirkung.

Die Peptide Corticotropin Releasing Hormon (CRH) und Parathyroid Hormone-Related Peptid (PTHrP) vermitteln ihre Zellrelaxation über einen Anstieg von cAMP.

Cytosolische Kalzium ATPase und Magnesium-ATPase haben einen relaxierenden Effekt auf den Uterus, durch einen Abfall von Kalzium.

3.6.2 Tokolytika

3.6.2.1 Betaagonisten

Beispiele für Betaagonisten sind Fenoterol, Ritodrin, Salbutamol.

Die Wirkung erfolgt über die Aktivierung von Beta-Rezeptoren, wodurch es zu einem Anstieg von cAMP kommt und dadurch zur Muskelrelaxierung.

Betaagonisten sind zur Wehenhemmung gut wirksam, weisen aber ein schwerwiegendes unerwünschtes Wirkungsprofil auf^{1,12,14,17}.

Die Kosten liegen bei ca. 67,- Euro pro Zyklus^{8,41}.

3.6.2.2. Oxytocinrezeptorantagonisten

Ein Beispiel ist Atosiban (Tractocile[®], Ferring).

Atosiban ist ein zyklisches Nonapeptid und ein kompetitiver, nicht selektiver Antagonist für den Oxytocin- und den Arginin-Vasopressinrezeptor.

Klinisch kommt es zu einer reversiblen, dosisabhängigen Hemmung von Oxytocinrezeptoren, zum einen in der Uterusmuskulatur (Hemmung des Kalziumeinstrom) und zum anderen in der Dezidua, wodurch es zu einer geringeren Produktion von Prostaglandin-F2 α und damit zu einer Hemmung von uterinen Kontraktionen kommt^{43,44}.

Die typischen unerwünschten Wirkungen herkömmlicher Tokolytika treten unter Atosiban-Therapie kaum auf, bei gleicher tokolytischer Wirksamkeit wie Betaagonisten^{1,17,45,46,47}.

Atosiban besitzt eine geringe Plazentagängigkeit von ca. 12%.

Die Kosten pro Zyklus betragen ca. 750,- Euro⁸.

3.6.2.3 Kalziumkanalantagonisten

Ein Beispiel ist Nifedipin^{1,8,48-62}.

Die Wirkung erfolgt über die Blockade von Kalziumkanälen, dadurch kommt es zu keinem intrazellulären Kalziumanstieg, wodurch eine Uteruskontraktion verhindert wird.

Kalziumkanalantagonisten besitzen im Hinblick auf die Wehenhemmung eine bessere Wirksamkeit als Betaagonisten, bei einem reduzierten Nebenwirkungsprofil.

Allerdings besteht keine Zulassung zur Wehenhemmung und Kalziumkanalblocker sind in der Schwangerschaft grundsätzlich kontraindiziert.

Plazebokontrollierte Studien fehlen.

Eine Cochrane Analyse von 2003⁶³ ergab die Schlussfolgerung:

„When tocolysis is indicated for women in preterm labour, calcium channel blockers are preferable to other tocolytic agents compared, mainly betamimetics.“

3.6.2.4 Prostaglandinsynthasehemmer

Ein Beispiel ist:

Indomethacin (Nicht Spezifischer Cyclooxygenasehemmer)^{22,64-99}.

Während der Geburt und bei Frühgeburtlichkeit kommt es zu einem starken Anstieg von Cyclooxygenase, insbesondere der Isoform COX 2 in der Decidua und im Myometrium. Dies kann über die Gabe eines Prostaglandinsynthasehemmer gehemmt werden.

Es zeigt sich eine vergleichbare Effizienz wie bei den Beta-Sympathomimetika und Magnesiumsulfat bei geringem mütterlichen Nebenwirkungsprofil, jedoch eine hohe Rate von neonatalen Komplikationen.

Prostaglandinsynthetasehemmer sind von ihrer zeitlichen Gabe auf 48h, aufgrund der Gefahr des Verschluss des fetalen Ductus arteriosus, beschränkt. Insbesondere dürfen sie keine Anwendung bei Schwangerschaften >32+0 SSW finden.

Es besteht keine Zulassung zur Tokolyse.

Dosierung und Kosten:

Indomethacin

100mg rectal als Suppositorium.

Erhaltungsdosis von 25-50mg oral/rectal alle 4-6h für 24-48h.

Preis 50 Supp. á 50mg ca. 15,- Euro.

Celecoxib

100mg oral dann 100mg 2x/d für bis zu drei Dosen.

Preis 50 Tbl. á 100mg ca. 39,- Euro

3.6.2.5 NO-Donatoren

Ein Beispiel ist Nitroglycerin als Pflaster oder intravenös.

Dosierung 10-20mg pro Tag.

Wirkung über die Freisetzung von Stickstoffmonoxid und einem Anstieg von cGMP.

Für die Indikation nicht zugelassen.

Gleich gute Wirkung wie Betaagonisten hinsichtlich einer Verlängerung der Schwangerschaft um 48h und 7 Tage¹⁰⁰⁻¹⁰⁹.

Hohe Therapieabbruchrate aufgrund kardiovaskulärer Nebenwirkungen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und orthostatischer Dysregulation.

Keine negativen Auswirkungen auf die fetoplazentare Durchblutung oder das neonatale Outcome.

Dosierung:

Transdermales Pflaster mit 10mg/24h

Nitroglycerin i.v.: Bolus 100µg, dann 1µg/kg KG/min bis 10µg/kg KG/min

Kosten:

10 transdermale Pflaster ca. 17,-Euro.

Durchschnittliche Wirkstofffreigabe auf die Haut ca. 0,2mg/h

5 Ampullen á 10 ml (10mg Glyceroltrinitrat) ca. 18,-Euro

3.6.2.6 Magnesiumsulfat

Häufig verwendet, vor allem in den USA, wobei bisher der Beweis einer signifikanten Schwangerschaftsverlängerung nicht erbracht wurde.

Es zeigt sich allerdings eine dosisabhängige Erhöhung der neonatalen Mortalität bei Kindern unter 1500g sowie bei einem Überschreiten einer Gesamtdosis von 48g^{110,111}.

In Kombination mit Betaagonisten kommt es zu einer Erhöhung der Nebenwirkungsrate^{1,112}.

Eine formelle Zulassung ist in Deutschland nicht erfolgt.

Schlussfolgerung aus dem Cochrane Review 2004¹¹³ mit 9 randomisierten Studien:

„Magnesium sulphate is ineffective at delaying birth or preventing preterm birth, and its use is associated with an increased mortality for the infant.“

Aufgrund dieser Studie sollte die intravenöse Verabreichung von Magnesium, zur Behandlung der Frühgeburt, keine Anwendung mehr finden.

Abbildung 6: Magnesium zur Tokolyse

Tab. 3 Magnesium zur Tokolyse: Cochrane Review 2004. Randomisierte Studien n = 9

Kriterien	RR (relative Risk)	95 % CI
Geburt innerhalb von 48 h	0,85	(0,58 – 1,25)
Frühgeburt vor 34. SSW	0,82	(0,45 – 1,50)
Frühgeburt vor 37. SSW	0,91	(0,75 – 1,11)
RDS	1,12	(0,99 – 1,27)
Gesamtzahl der Todesfälle (fetal, neonatal)	2,82	(1,20 – 6,62)

Schlussfolgerung: „Magnesium sulphate is ineffective at delaying birth or preventing preterm birth, and its use is associated with an increased mortality for the infant.“ [12]

4 Fragestellung

Die Therapie von vorzeitig auftretenden Wehen erfolgt in Deutschland bei 6-10% aller Schwangeren¹.

Gründe für den großzügigen Einsatz von Tokolytika sind die schwierig einzuschätzende Dynamik der Zervixwirksamkeit vorzeitiger Wehen und die Problematik einer nicht durchgeführten Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden.

Unter der Vorstellung, Frühgeburten verhindern zu können, wurde aus der initialen Wehenhemmung ungeprüft die Langzeitbehandlung in die klinische Praxis eingeführt, nicht selten bis zur Vollendung von 37 Schwangerschaftswochen.

Erst seitdem das uteruspezifische Tokolytikum Atosiban in Deutschland verfügbar ist, wurde begonnen, Effektivität und Nebenwirkungen der medikamentösen Wehenhemmung prospektiv zu untersuchen.

Ziel der heute durchgeführten Tokolyse ist eine Prolongation der Schwangerschaft um mindestens 48 Stunden, um den Abschluss der Lungenreifeinduktion zu ermöglichen und andererseits den In-utero-Transfer in ein Perinatalzentrum durchzuführen.

Derzeit stehen eine Vielzahl unterschiedlicher Tokolytika zur Verfügung.

In vielen Ländern werden Betaagonisten nach wie vor als First-Line-Tokolytikum eingesetzt. Die bisher durchgeführten Studien verglichen Atosiban nur mit der kontinuierlichen Infusion von Betaagonisten.

Eine häufig gebräuchliche Methode ist die Intervalltokolyse mit Betaagonisten, die in deutschen Frauenkliniken in 20-30% angewandt wird¹¹⁴.

Die Intervalltokolyse zeigt eine signifikante Reduktion von maternalen Nebenwirkungen im Vergleich zur kontinuierlichen Fenoteroltokolyse¹¹⁵.

Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit hinsichtlich einer Verlängerung der Schwangerschaftsdauer um 48 Stunden und um 7 Tagen, sowie das Profil der unerwünschten Wirkungen zu untersuchen. Verglichen wurden die intravenösen Tokolyse mit Atosiban, einem Oxytocinrezeptor-Antagonisten, mit der Fenoterol-Intervalltokolyse^{14,23,115,116, 117,118,119,120,121}.

5 Material und Methoden

5.1. Methodik

Eingeschlossen wurden Schwangere mit 24+0 bis 33+6 Schwangerschaftswochen, bei denen eine Wehentätigkeit mit ≥ 4 Wehen in 30 Minuten mit einer Dauer von mindestens 30 Sekunden auftrat und eine Öffnung des Muttermundes > 0 cm und/oder ein sonographischer Zervixbefund mit einer Restzervix unter 25mm bei Einlingsschwangerschaften und unter 20mm bei Mehrlingsschwangerschaften nachweisbar war.

Unter Beachtung der Kontraindikationen erfolgte offen randomisiert die Zuordnung zur intravenösen Gabe von Fenoterol vs. Atosiban.

In kurzfristigen Intervallen erfolgte die Kontrolle von mütterlichem Blutdruck und Herzfrequenz sowie das Auftreten von Nebenwirkungen, wie Palpitationen, Tremor, Schwitzen, Dyspnoe, Angst, Kopfschmerz, Übelkeit, in zeitlicher Abhängigkeit zur Medikation.

CTG-Kontrollen sowie die Erhebung des Bishop-Score erfolgten bei Infusionsbeginn, nach 3, 12, 24, 36, 48 Stunden.

Die Wirksamkeit wurde an der Verlängerung der Schwangerschaft um 48 Stunden bzw. 7 Tagen gemessen.

Als Zeitrahmen für die Dauer der Tokolyse wurde festgelegt, dass 12 Stunden nach Erreichen von Wehenfreiheit die Medikation zu beenden war.

Bei Wiederauftreten der Wehentätigkeit war unter den gleichen Bedingungen eine erneute medikamentöse Wehenhemmung möglich.

Zu den Ausschlusskriterien und Kontraindikation zählten folgende Situationen:

Starke vaginale Blutung, schwere Präeklampsie, stark erhöhter Blutdruck, Fieber über $37,5^{\circ}\text{C}$.

Fetale oder plazentare Abnormalitäten wie Chorioamnionitis, vorzeitige Plazentalösung, intrauterine Wachstumsretardierung, fetale Stresszustände, Intrauteriner Fruchttod, schwere Fehlbildungen. Schwere mütterliche Erkrankungen wie Herz-/Kreislaufkrankungen, Schilddrüsenüberfunktion, Alkohol oder Drogenmissbrauch. Alle Kontraindikationen zur Anwendung von Fenoterol, Allergien gegen die eingesetzten Medikamente oder eines ihrer Bestandteile.

5.2. Medikamente

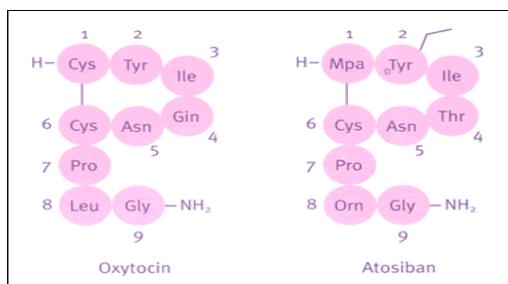
5.2.1 Atosiban/Tractocile®

(Ferring Pharmaceuticals A/S, Copenhagen, Denmark)

Die Gabe von Atosiban erfolgte nach dem von Ferring angegebenen Schema.

Initialer Bolus von 6,75mg über 1 Minute intravenös. Anschließend eine hochdosierte intravenöse Sättigungsinfusion mit 18mg/h für 3h, gefolgt von einer niedrigdosierten intravenösen Infusion mit 6mg/h bis 45 h.

Abbildung 7: Atosiban



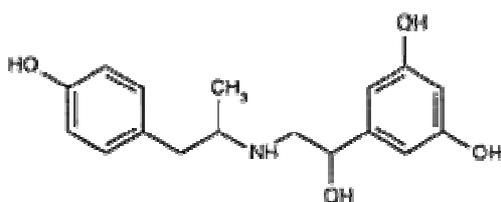
5.2.2. Partusisten/Fenoterol

Die Infusion von Partusisten erfolgte als Intervalltokolyse über einen Bolus-Perfusor.

Die Zusammensetzung erfolgte mit 2 Ampullen Partusisten (Fenoterol) á 0,5 mg auf 50ml Kochsalz verdünnt und 1000 IE Heparin.

Begonnen wurde mit der mittleren Dosis von 2,0µg/min (6µg/3min). Nach dem Wehenfreiheit erreicht wurde erfolgte die Dosisreduktion auf 1,0µg/min (6µg/6min) bis 0,5µg/min (6µg/12min).

Abbildung 8: Fenoterol



5.3 Tokolytische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der Tokolyse wurde daran gemessen, wie viele eingeschlossene Patientinnen nach 48 Stunden beziehungsweise nach 7 Tagen nach Behandlungsbeginn nicht entbunden waren.

5.4 Medikamentöse Sicherheit / Verträglichkeit

Hauptsächlich wurden für die Sicherheit / Verträglichkeit schwere mütterliche und fetale unerwünschte Wirkungen sowie Therapieabbrüche aufgrund von Unverträglichkeit herangezogen.

Insbesondere auf mütterliche kardiovaskulären Nebenwirkungen, wie Lungenödem, Brustschmerz, Myokardinfarkt, Dyspnoe, Palpitationen, Hypotension, Synkopen wurde geachtet.

Zu den fetalen Nebenwirkungen zählten im CTG gemessene fetale Tachykardien, definiert als eine Erhöhung der fetalen Herzfrequenz >170 bpm.

Zusätzliche Parameter waren die Abnahme der Kontraktionsfrequenz, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht (<1500g, 1500-2500g) und die Anzahl an Neugeborenen, die eine neonatale Intensivüberwachung benötigten.

Im Falle, dass es unter der Behandlung zu einem Fortschreiten der Geburt kam, oder dass eine der Patientinnen nicht tolerable Nebenwirkungen entwickelte, wurde die medikamentöse Behandlung gestoppt und es konnte eine Tokolyse mit einem alternativen Medikament begonnen werden.

5.5 Verwendete Geräte

- Perfusoren
 - Perfusor® Bolustokolyse, B.Braun
 - Perfusor® segura FT, B.Braun
- Cardiotokogram von Hewlet Packard Series 50, M1350A
- Ultraschallgerät mit Vaginalsonde aus der General Electrics Pro Series
- Fieberthermometer (handelsüblich)
- Blutdruckmanschetten (handelsüblich)
- Stethoskop (handelsüblich)
- Spekula (handelsüblich)
- ph-Streifen (handelsüblich)

5.6 Statistik

Die erhobenen Daten wurden hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz mittels χ^2 -Test geprüft, und über die Software SPSS 15.0 verarbeitet.

In Bezug auf eine Entbindung nach 48h sowie nach 7 Tagen bei Einlingsgraviditäten sowie bei Mehrlingsgraviditäten zeigte sich im Vergleich von der Fenoterol und Atosiban kein signifikanter Unterschied.

Im Vergleich von Fenoterol und Atosiban hinsichtlich der unerwünschten Nebenwirkungen ließ sich ein signifikanter Unterschied nachweisen, $p < 0,001$.

5.6.1 Wirksamkeit

Entbindung nach 48 Stunden

Einzelkinder	F	A
Ja	7	4
Nein	29	32

$p=0,514$

Fishers exakter Test

Zwillinge	F	A
ja	0	3
nein	18	12

$p=0,083$

Entbindung nach 7 Tagen

Einzelkinder	F	A
Ja	13	6
Nein	23	30

$p=0,107$

Fishers exakter Test

Zwillinge	F	A
Ja	2	5
Nein	16	10

$p=0,203$

5.6.2 Unerwünschte Wirkungen

Einzelkinder	F	A
Ja	35	4
Nein	1	32

Zwillinge	F	A
ja	18	4
nein	0	11

Alle Patientinnen	F	A
Ja	53	8
Nein	1	43

$p < 0,001$

Fishers exakter Test

Die Aussage ändert sich auch nicht, wenn leichte und keine unerwünschten Wirkungen zu der Gruppe 'nein' zusammengefasst werden.

6 Ergebnisse

6.1 Allgemein

Insgesamt wurden 105 Patientinnen eingeschlossen, davon 72 Einlingsschwangerschaften und 33 Mehrlingsschwangerschaften.

In die Fenoterolgruppe wurden nach offener Randomisierung 36 Einlingsschwangerschaften und 18 Mehrlingsschwangerschaften, in die Atosibangruppe 36 Einlingsschwangerschaften und 15 Mehrlingsschwangerschaften eingeschlossen.

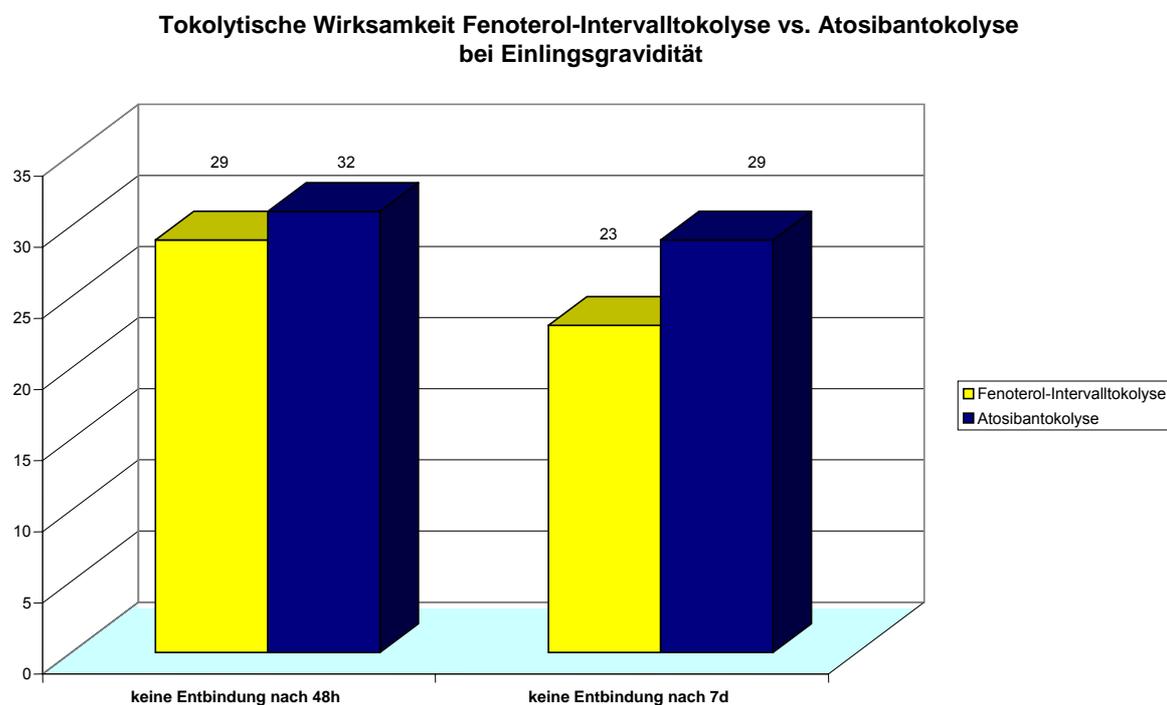
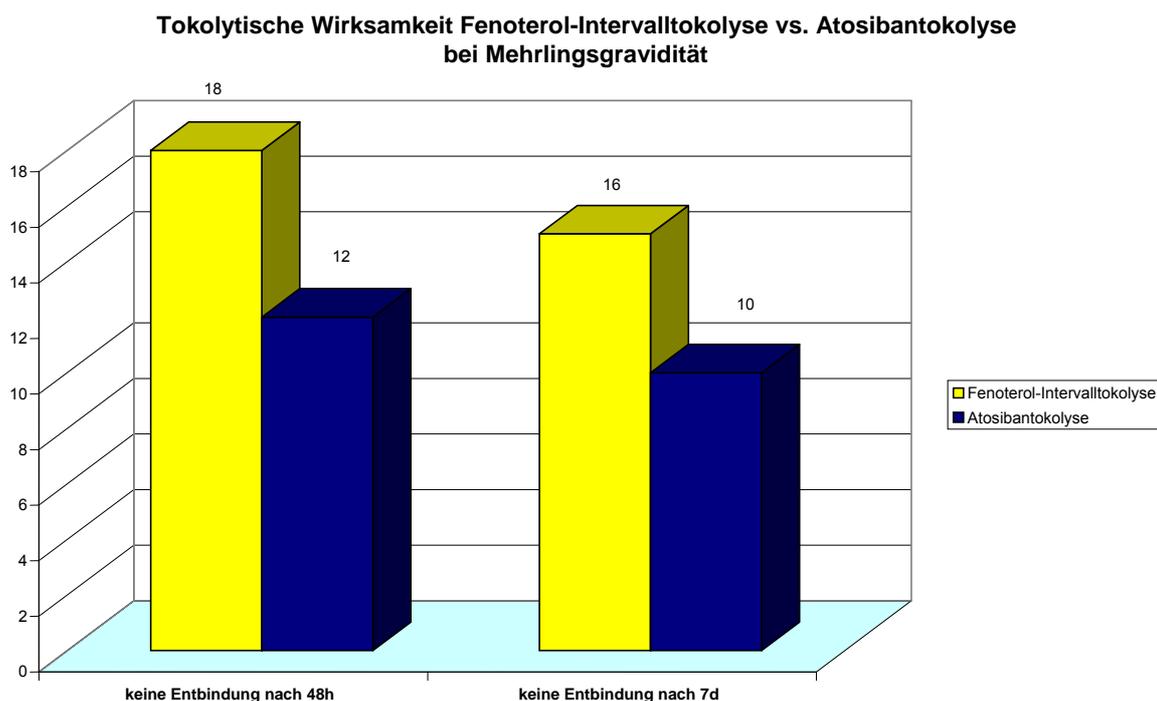
6.1.1 Tokolytische Wirksamkeit

In der Fenoterolgruppe:

- Einlingsgravidität nach 48h nicht entbunden: 29 (80,5%)
- Einlingsgravidität nach 7d nicht entbunden: 23 (63,9%)
- Mehrlingsgravidität nach 48h nicht entbunden: 18 (100%)
- Mehrlingsgravidität nach 7d nicht entbunden: 16 (88,8%)

In der Atosibangruppe:

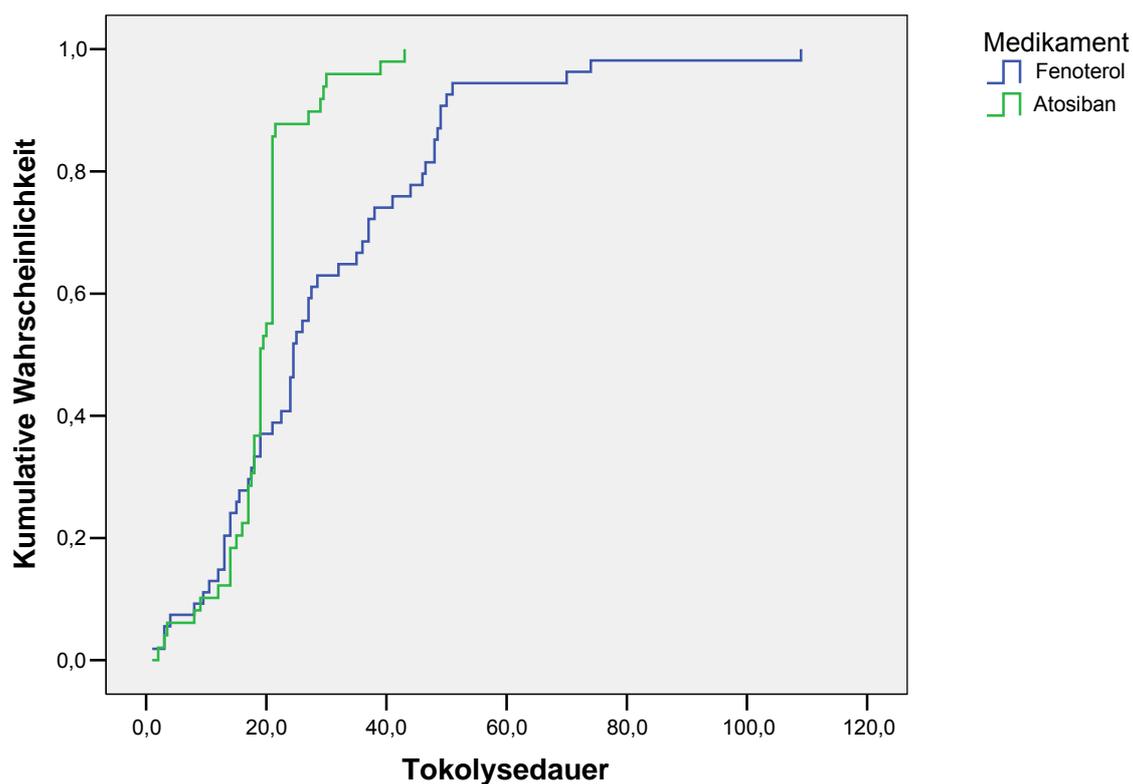
- Einlingsgravidität nach 48h nicht entbunden: 32 (88,8%)
- Einlingsgravidität nach 7d nicht entbunden: 30 (83,3%)
- Mehrlingsgravidität nach 48h nicht entbunden: 12 (80,0%)
- Mehrlingsgravidität nach 7d nicht entbunden: 10 (66,7%)

Abbildung 9: Tokolytische Wirksamkeit Fenoterol-Intervalltokolyse vs. Atosibantokolyse bei Einlingsgravidität**Abbildung 10: Tokolytische Wirksamkeit Fenoterol-Intervalltokolyse vs. Atosibantokolyse bei Mehrlingsgravidität**

6.1.2 Tokolyse-dauer

6.1.2.1 Tokolyse-dauer für Einzelkinder + Zwillinge

Abbildung 11: Tokolyse-dauer für Einzelkinder + Zwillinge

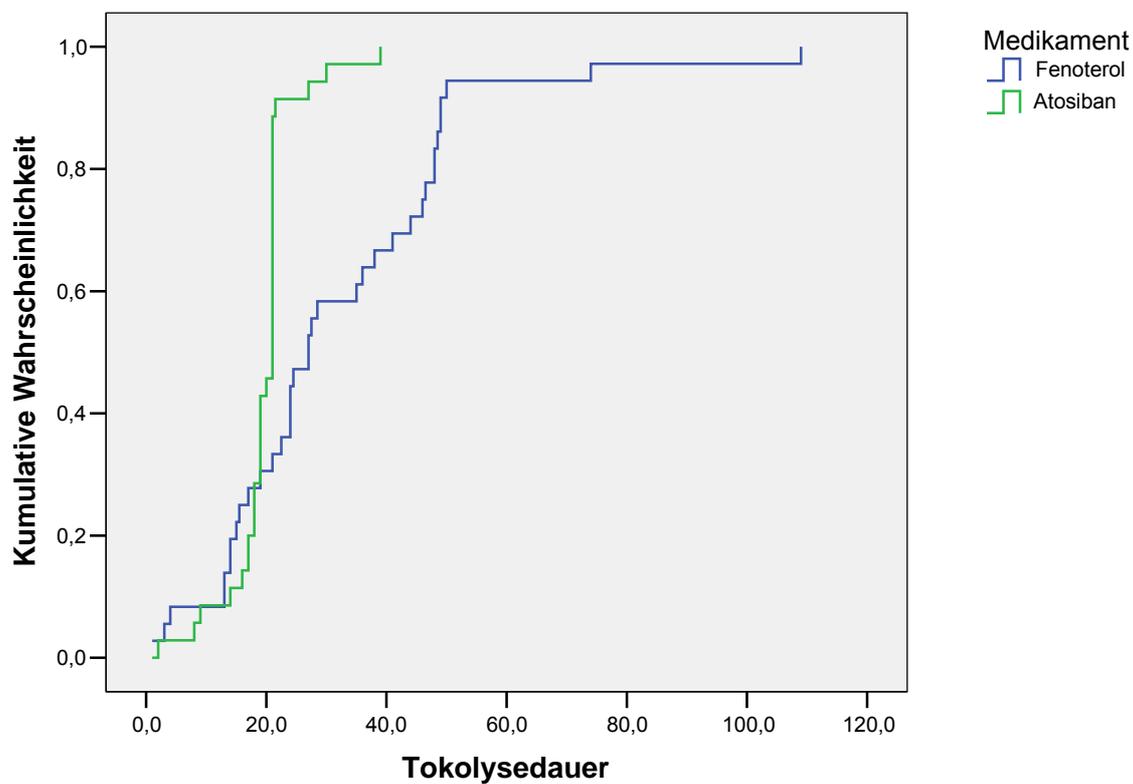


	n	Q1	Median	Q3
Fenoterol:	54	15	24,5	41
Atosiban:	49	17	19	21

$p < 0,05$ Log-Rank-, Breslow-, Tarone-Ware-Test

6.1.2.2 Tokolysedauer Einzelkinder

Abbildung 12: Tokolysedauer Einzelkinder

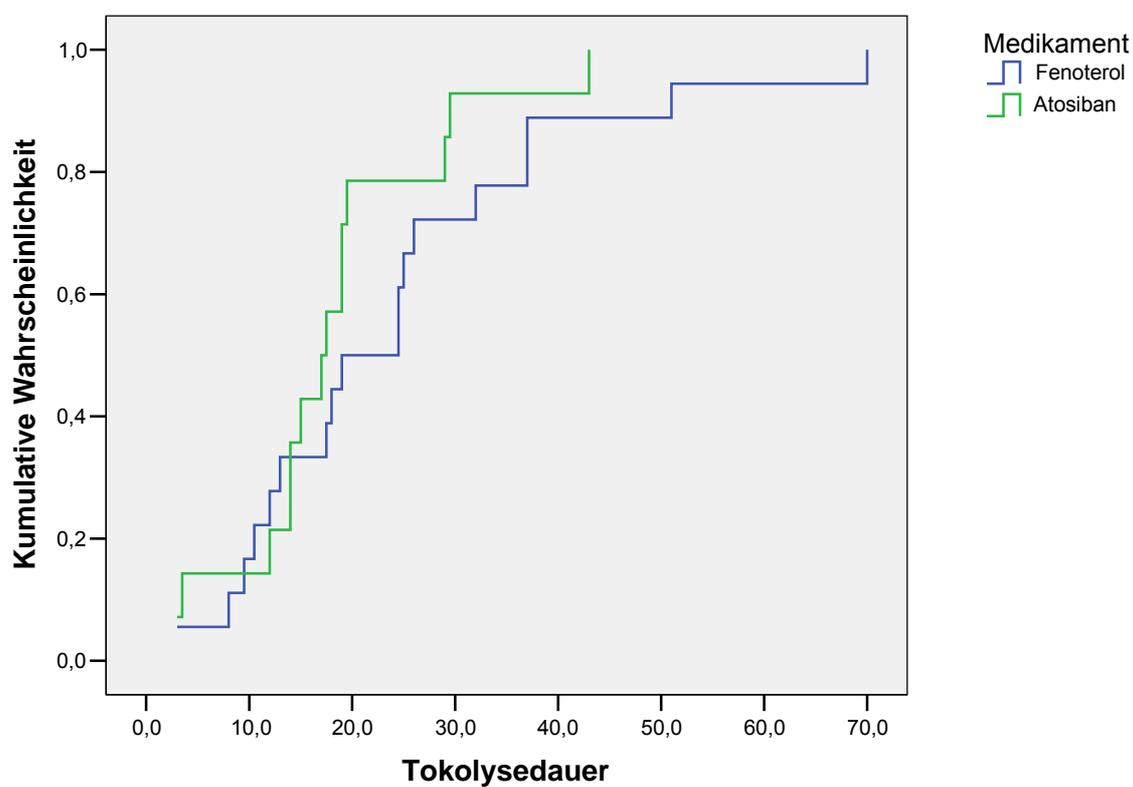


	<u>n</u>	<u>Q1</u>	<u>Median</u>	<u>Q3</u>
Fenoterol:	36	15,5	27	46
Atosiban:	35	18	21	21

$p < 0,05$ Log-Rank-, Breslow-, Tarone-Ware-Test

6.1.2.3 Tokolysedauer Zwillinge

Abbildung 13: Tokolysedauer Zwillinge



	n	Q1	Median	Q3
Fenoterol:	18	12	19	32
Atosiban:	14	14	17	19,5

Atosiban: 14 14 - 17 - 19,5

keine signifikanten Unterschiede Log-Rank-, Breslow-, Tarone-Ware-Test

6.2 Fenoterol Wirksamkeit Einlingsgravidität

Patientin	SSW	Entbindung Nach 48h	Entbindung Nach 7d	Tokolyse Dauer in h	Anschluss tokolyse
F1	33+1	Nein	Nein	15,5	Nein
F2	32+0	Nein	Nein	24	Nein
F3	26+6	Nein	Nein	36	Nein
F4	28+0	Nein	Nein	46,5	Nein
F5	29+6	Nein	Ja	74	Nein
F6	31+2	Nein	Nein	48,5	Nein
F7	24+0	Nein	Nein	49	Ja
F8	33+0	Nein	Ja	48	Nein
F9	30+5	Ja	-	15	Nein
F10	32+1	Nein	Ja	41	Nein
F11	21+2	Nein	Nein	48	Nein
F12	20+1	Nein	Nein	27	Ja
F13	23+3	Nein	Nein	24	Nein
F14	28+3	Nein	Nein	22,5	Ja
F15	26+0	Nein	Nein	17	Nein
F16	31+1	Nein	Ja	49	Nein
F17	22+3	Nein	Nein	14	Nein
F18	21+0	Nein	Nein	24	Nein
F19	27+5	Nein	Nein	35	Nein
F20	30+6	Ja	-	38	Nein
F21	30+1	Nein	Ja	50	Nein
F22	30+1	Ja	-	21	Nein

F23	26+5	Nein	Nein	46	Nein
F24	24+3	Nein	Nein	44	Nein
F25	25+0	Nein	Ja	109	Nein
F26	28+3	Nein	Nein	19	Nein
F27	33+3	Nein	Nein	3	Nein
F28	31+3	Ja	-	27	Nein
F29	31+0	Nein	Nein	13	Nein
F30	22+0	Ja	-	1	Nein
F31	33+1	Nein	Nein	28,5	Nein
F32	33+6	Ja	-	4	Nein
F33	32+4	Nein	Nein	14	Nein
F34	33+3	Ja	-	13	Nein
F35	29+2	Nein	Nein	27,5	Nein
F36	28+4	Nein	Nein	24,5	Nein
Summe		7	6	33,52	3

6.3 Fenoterol Wirksamkeit Mehrlingsgravidität

Patientin	SSW	Entbindung	Entbindung	Tokolyse Dauer in h	Anschluss tokolyse
		Nach 48h	Nach 7d		
FM1	28+3	Nein	Ja	37	Ja
FM2	28+5	Nein	Nein	51	Nein
FM3	32+0	Nein	Nein	37	Nein
FM4	26+6	Nein	Nein	26	Nein
FM5	30+1	Nein	Nein	8	Nein

FM6	25+2	Nein	Nein	13	Nein
FM7	27+2	Nein	Nein	24,5	Nein
FM8	30+4	Nein	Nein	25	Nein
FM9	23+5	Nein	Nein	32	Nein
FM10	33+2	Nein	Ja	12	Nein
FM11	28+0	Nein	Nein	19	Nein
FM12	27+0	Nein	Nein	17,5	Nein
FM13	28+6	Nein	Nein	70	Nein
FM14	22+0	Nein	Nein	24,5	Nein
FM15	22+3	Nein	Nein	18	Nein
FM16	25+0	Nein	Nein	9,5	Nein
FM17	29+0	Nein	Nein	10,5	Ja
FM18	31+1	Nein	Nein	3	Nein
Summe		1	2	24,64	2

6.4 Atosiban Wirksamkeit Einlingsgravidität

Patientin	SSW	Entbindung Nach 48h	Entbindung Nach 7d	Tokolyse Dauer in h	Anschluß Tokolyse
A1	24+0	Nein	Nein	21,5	Nein
A2	27+0	Nein	Nein	21	Nein
A3	29+1	Nein	Nein	21	Ja
A4	32+0	Nein	Nein	21	Nein
A5	28+4	Nein	Ja	21	Ja
A6	28+4	Nein	Nein	21	Nein
A7	30+6	Ja	Nein	21	Nein

A8	32+6	Nein	Nein	21	Nein
A9	33+1	Nein	Nein	21	Nein
A10	33+5	Nein	Nein	21	Nein
A11	27+3	Nein	Nein	21	Nein
A12	31+3	Nein	Nein	21	Nein
A13	25+0	Nein	Nein	19	Nein
A14	30+2	Nein	Nein	21	Nein
A15	33+4	Nein	Nein	21	Nein
A16	32+4	Nein	Nein	19	Nein
A17	28+3	Nein	Nein	19	Nein
A18	23+6	Nein	Nein	19	Nein
A19	31+0	Nein	Nein	18	Nein
A20	20+4	Nein	Nein	18	Nein
A21	26+6	Ja	-	9	Nein
A22	33+5	Ja	-	8	Nein
A23	23+2	Nein	Ja	17	Nein
A24	32+3	Nein	Nein	20	Nein
A25	24+4	Nein	Nein	27	Nein
A26	28+0	Nein	Nein	39	Nein
A27	24+3	Nein	Nein	30	Nein
A28	29+0	Nein	Nein	17	Nein
A29	31+4	Nein	Nein	21	Nein
A30	24+2	Nein	Nein	21	Nein
A31	29+0	Nein	Nein	17.5	Nein
A32	24+0	Nein	Nein	19	Nein

A33	33+3	Ja	-	2	Nein
A34	34+3	Nein	Nein	14	Nein
A35	27+1	Nein	Nein	16	Nein
A36	32+2	Nein	Nein	18	Nein
Summe		5	2	20,09	2

6.5 Atosiban Wirksamkeit Mehrlingsgravidität

Patientin	SSW	Entbindung	Entbindung	Tokolyse Dauer in h	Anschluß Tokolyse
		Nach 48h	Nach 7d		
AM1	28+2	Nein	Nein	29,5	Nein
AM2	24+3	Nein	Nein	29	Nein
AM3	29+5	Ja	-	3,5	Nein
AM4	27+1	Nein	Nein	19,5	Nein
AM5	22+1	Nein	Nein	14	Nein
AM6	30+4	Nein	Ja	17	Nein
AM7	23+4	Nein	Nein	17,5	Ja
AM8	23+4	Ja	-	3	Nein
AM9	24+5	Nein	Nein	19	Nein
AM10	31+5	Ja	-	14	Nein
AM11	33+5	Nein	Ja	43	Nein
AM12	24+3	Nein	Nein	19	Nein
AM13	27+4	Nein	Nein	12	Nein
AM14	32+0	Nein	Nein	15	Nein
AM15	24+0	Nein	Nein	18	Nein
Summe		3	2	21,25	1

6.6 Fenoterol Patientenprofil

Patientin	Alter	Gravidität/Parität	Kontraktions- frequenz	Muttermund- eröffnung
F1	32	1/0	4	1
F2	38	2/1	8	1
F3	32	3/0	4	1
F4	39	5/0	4	1
F5	34	1/0	4	1
F6	25	1/0	10	1
F7	37	3/0	6	0
F8	24	1/0	6	1
F9	36	1/0	5	1
F10	37	3/0	6	1
F11	32	3/0	4	1
F12	28	3/0	5	3
F13	32	2/0	4	0
F14	27	1/0	10	1
F15	27	1/0	5	1
F16	27	1/0	10	0
F17	33	2/0	15	1
F18	33	1/0	4	1
F19	29	6/5	10	0
F20	35	1/0	4	1
F21	30	4/1	5	1
F22	37	2/0	10	0

F23	32	4/1	4	1
F24	42	2/1	5	2
F25	25	3/2	6	1
F26	26	1/0	5	1
F27	38	3/1	4	1
F28	28	1/0	5	1
F29	22	1/0	4	1
F30	20	1/0	5	3
F31	19	2/1	6	1
F32	24	1/0	10	1
F33	16	1/0	4	0
F34	28	1/0	8	3
F35	26	3/2	5	1
F36	36	1/0	5	1

Patientin	Alter	Gravidität/Parität	Kontraktions- frequenz	Muttermund- eröffnung
FM1	24	1/0	6	1
FM2	37	1/0	4	0
FM3	29	1/0	4	1
FM4	25	2/1	5	1
FM5	28	2/1	4	1
FM6	34	1/0	6	0
FM7	31	1/0	6	1
FM8	29	1/0	5	1

FM9	29	3/1	4	2
FM10	29	3/2	5	1
FM11	35	1/0	8	1
FM12	32	1/0	4	0
FM13	30	1/0	4	2
FM14	23	1/0	6	1
FM15	29	1/0	4	1
FM16	29	1/0	6	1
FM17	34	1/0	7	1
FM18	23	1/0	3	0

6.7 Atosiban Patientenprofil

Patientin	Alter	Gravidität/Parität	Kontraktions- frequenz	Muttermund- eröffnung
A1	26	1/0	8	1
A2	25	1/0	10	1
A3	36	1/0	7	1
A4	24	1/0	4	1
A5	38	2/1	15	1
A6	26	1/0	10	1
A7	35	4/0	4	1
A8	26	1/0	5	0
A9	23	2/1	6	1
A10	34	5/3	6	1
A11	34	1/0	5	1

A12	36	2/1	7	1
A13	21	2/1	5	1
A14	39	1/0	8	1
A15	34	2/1	5	1
A16	35	4/3	12	1
A17	36	3/1	4	1
A18	39	3/1	4	1
A19	17	1/0	6	0
A20	35	1/0	3	1
A21	26	1/0	4	3
A22	30	1/0	5	1
A23	37	1/0	8	1
A24	38	5/4	6	1
A25	34	1/0	5	0
A26	16	1/0	10	0
A27	35	1/0	4	0
A28	31	2/1	8	1
A29	31	2/1	4	1
A30	35	1/0	5	1
A31	24	2/1	13	0
A32	31	1/0	5	1
A33	34	4/3	4	3
A34	30	3/2	6	0
A35	19	1/0	5	1
A36	31	3/2	16	1

Patientin	Alter	Gravidität/Parität	Kontraktions- frequenz	Muttermund- eröffnung
AM1	29	1/0	5	1
AM2	32	3/0	4	1
AM3	33	2/1	8	2
AM4	21	1/0	4	1
AM5	30	2/0	4	1
AM6	29	2/1	4	1
AM7	35	1/0	4	0
AM8	33	2/1	10	6
AM9	30	2/1	5	1
AM10	36	1/0	7	0
AM11	39	2/1	12	1
AM12	34	2/1	6	0
AM13	30	1/0	6	2
AM14	22	1/0	7	1
AM15	23	1/0	6	2

6.8 Fenoterol unerwünschte Wirkungen

Patientin	Kardio Vaskulär NW	Kopf Schmerz	Übelkeit	Angst, Nervos.	Tremor	Dyspnoe	Fetale Tachyk.	Therapie Abbruch
F1	Keine/Leicht	Nein	Nein	leicht	Leicht	Nein	Nein	Nein
F2	Mittel	Mittel	Nein	Mittel	Leicht	Leicht	Nein	Nein
F3	Schwer	Nein	Nein	Schwer	Schwer	Nein	Nein	Nein
F4	Mittel	Leicht	Nein	Schwer	Schwer	Leicht	Ja	Nein
F5	Mittel	Leicht	Nein	Mittel	Leicht	Nein	Nein	Nein
F6	Schwer	Nein	Leicht	Mittel	Mittel	Nein	Nein	Nein
F7	Schwer	Nein	Nein	Mittel	Mittel	Nein	Nein	Nein
F7a	Schwer	Nein	Nein	Nein	Mittel	Nein	Ja	Nein
F8	Mittel	Nein	Nein	Leicht	Mittel	Nein	Nein	Nein
F9	Schwer	Nein	Nein	Mittel	Leicht	Nein	Nein	Nein
F10	Leicht	Nein	Nein	Leicht	Mittel	Nein	Nein	Nein
F11	Mittel	Mittel	Leicht	Nein	Mittel	Nein	Ja	Nein
F12	Mittel	Nein	Nein	Mittel	Mittel	Leicht	Nein	Nein
F13	Mittel	Nein	Leicht	Mittel	Mittel	Nein	Ja	Nein
F14	Mittel	Nein	Nein	Mittel	Mittel	Leicht	Ja	Nein
F14a	Mittel	Nein	Nein	Mittel	Mittel	Nein	Nein	Nein
F15	Keine/Leicht	Nein	Nein	Leicht	Mittel	Nein	Ja	Nein
F16	Schwer	Leicht	Nein	Leicht	Mittel	Nein	Ja	Nein
F17	Mittel	Nein	Mittel	Leicht	Mittel	Nein	Nein	Nein
F18	Mittel	Mittel	Nein	Nein	Leicht	Nein	Nein	Nein
F19	Mittel	Leicht	Mittel	Nein	Leicht	Nein	Nein	Nein
F20	Schwer	Nein	Nein	Schwer	Schwer	Nein	Ja	Nein
F21	Mittel	Leicht	Nein	Leicht	Leicht	Nein	Nein	Nein

F22	Mittel	Nein	Nein	Nein	Mittel	Leicht	Nein	Nein
F23	Keine/Leicht	Leicht	Nein	Leicht	Leicht	Leicht	Nein	Nein
F24	Schwer	Nein	Nein	Leicht	Schwer	Mittel	Nein	Nein
F25	Mittel	Leicht	Nein	Nein	Leicht	Nein	Nein	Nein
F26	Schwer	Nen	Nein	Nein	Leicht	Nein	Nein	Nein
F27	Mittel	Leicht	Mittel	Mittel	Leicht	Mittel	nein	Ja
F28	Keine/Leicht	Nein	Nein	Nein	Leicht	Nein	Ja	Nein
F29	Keine/Leicht	Mittel	Mittel	Nein	Leicht	Nein	Nein	Ja
F30	Mittel	Mittel	Schwer	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
F31	Mittel	Mittel	Leicht	Nein	Mittel	Nein	Nein	Nein
F32	Mittel	Nein	Nein	Mittel	Leicht	Nein	Nein	Ja
F33	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
F34	Mittel	Nein	Mittel	Nein	Mittel	Nein	Nein	Nein
F35	Keine/Leicht	Nein	Nein	Nein	Mittel	Nein	Ja	Nein
F36	Mittel	Mittel	Nein	Leicht	Nein	Nein	Nein	Nein
Summe	Keine/Leicht 7 Mittel 20 Schwer 8 Keine 1	Leicht 8 Mittel 7 Schwer 0 Keine 21	Leicht 4 Mittel 5 Schwer 1 Keine 26	Leicht 10 Mittel 10 Schwer 4 Keine 13	Leicht 14 Mittel 15 Schwer 4 Keine 2	Leicht 6 Mittel 2 Schwer 0 Keine 28	Ja 10 Nein 26	Ja 4 Nein 32

6.9 Fenoterol unerwünschte Wirkungen bei Mehrlingsgravidität

Patientin	Kardio Vaskulär	Kopf Schmerz	Übelkeit	Angst Nerv.	Tremor	Dyspnoe	Fetale Tachyk.	Therapie abbruch
FM1	Schwer	Nein	Nein	Schwer	Schwer	Mittel	Nein	Nein
FM1a	Schwer	Nein	Mittel	Schwer	Mittel	Mittel	Nein	Nein
FM2	Keine/Leicht	Leicht	Nein	Mittel	Leicht	Nein	Ja	Nein
FM3	Mittel	Mittel	Leicht	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
FM4	Keine/Leicht	Leicht	Nein	Mittel	Mittel	Nein	Nein	Nein

FM5	Keine/Leicht	Nein	Nein	Leicht	Leicht	Nein	Nein	Nein
FM6	Mittel	Nein	Nein	Mittel	Mittel	Nein	Nein	Nein
FM7	Mittel	Leicht	Nein	Mittel	Mittel	Nein	Nein	Nein
FM8	Mittel	Nein	Nein	Mittel	Mittel	Nein	Ja	Nein
FM9	Mittel	Nein	Nein	Leicht	Nein	Leicht	Nein	Nein
FM10	Mittel	Leicht	Nein	Mittel	Mittel	Nein	Nein	Nein
FM11	Keine/Leicht	Leicht	Nein	Mittel	Mittel	Nein	Nein	Nein
FM12	Keine/Leicht	Leicht	Leicht	Leicht	Nein	Nein	Nein	Nein
FM13	Mittel	Nein	Nein	Leicht	Leicht	Mittel	Nein	Nein
FM14	Schwer	Nein	Nein	Mittel	Mittel	Leicht	Nein	Nein
FM15	Mittel	Nein	Leicht	Leicht	Mittel	Leicht	Nein	Nein
FM16	Schwer	Mittel	Leicht	Leicht	Schwer	Nein	Nein	Nein
FM17	Mittel	Nein	Mittel	Nein	Leicht	Nein	Nein	Ja
FM17a	Atosiban							
FM18	Mittel	Nein	Mittel	Mittel	Nein	Nein	Nein	Nein
Summe	Keine/Leicht 5 Mittel 10 Schwer 3 Keine 0	Leicht 6 Mittel 2 Schwer 0 Keine 10	Leicht 4 Mittel 3 Schwer 0 Keine 12	Leicht 6 Mittel 9 Schwer 1 Keine 2	Leicht 4 Mittel 8 Schwer 2 Keine 4	Leicht 3 Mittel 2 Schwer 0 Keine 13	Leicht 3 Mittel 3 Schwer 0 Keine 13	Ja 1 Nein 17

6.10 Atosiban unerwünschte Wirkungen Einlingsgravidität

Patientin	Unerwünschte Wirkungen	Therapieabbruch
A1	Keine	Nein
A2	Keine	Nein
A3	Keine	Nein
A3a	Keine	Nein

A4	Keine	Nein
A5	Keine	Nein
A5a	Keine	Nein
A6	Keine	Nein
A7	Keine	Nein
A8	Keine	Nein
A9	Kopfschmerz, Übelkeit nach Bolus	Nein
A10	Schwindel, Hypotonie	Nein
A11	Übelkeit	Nein
A12	Keine	Nein
A13	Keine	Nein
A14	Keine	Nein
A15	Kein	Nein
A16	Keine	Nein
A17	Keine	Nein
A18	Keine	Nein
A19	Keine	Nein
A20	Keine	Nein
A21	Keine	Nein
A22	Keine	Nein
A23	Fet. Tachykardie	Nein
A24	Keine	Nein
A25	Keine	Nein
A26	Keine	Nein
A27	Keine	Nein

A28	Keine	Nein
A29	Keine	Nein
A30	Keine	Nein
A31	Keine	Nein
A32	Keine	Nein
A33	Keine	Nein
A34	Übelkeit, Angst	Nein
A35	Keine	Nein
A36	Keine	Nein

6.11 Atosiban unerwünschte Wirkungen Mehrlingsgravidität

Patientin	Unerwünscht Wirkungen	Therapieabbruch
AM1	Keine	Nein
AM2	Fetale Tachykardie	Nein
AM3	Fetale Tachykardie	Nein
AM4	Keine	Nein
AM5	Keine	Nein
AM6	Leichte Nervosität, Schwitzen	Nein
AM7	Fetale Tachykardie	Nein
AM7a	Keine	Nein
AM8	Keine	Nein
AM9	Keine	Nein
AM10	Keine	Nein
AM11	Keine	Nein
AM12	Keine	Nein

AM13	Keine	Nein
AM14	Keine	Nein
AM15	Keine	Nein

6.12 Fenoterol fetales Outcome Einlingsgravidität

Patientin	SSW bei Geburt	Geburtsmodus	Geburtsgewicht	APGAR	NapH	Neo Nat ologie	Besonderheiten
F1	-	-	-	-	-	-	Extern Entbunden,
F2	36+2	Spontan	2360	6/9/10	7,23	Nein	Celestan
F3	39+5	VE	4100	7/8/10	7,29	Nein	β-Strept., Cerclage
F4	38+2	Spontan	3600	9/10/10	7,30	Nein	Celestan+Cerclage
F5	30+6	Sek.Sectio	1460	9/10/10	7,33	Nein	VBS, AIS, Cel., Spizef
F6	38+1	Spontan	2850	9/10/10	7,25	Nein	
F7	29+0	Spontan	1330	9/10/9	7,29	Ja	Celestan
F8	33+6	Prim.Sectio	1970	7/8/8	7,30	Ja	Vorz.Lösung, Blutung, VBS
F9	30+5	Spontan	2420	8/8/8	7,24	Ja	VBS, Celestan, Unacid
F10	33+1	Notsectio	1740	5/6/7	7,34	Ja	VBS, Celestan, Unacid, Armvorfall, QL
F11	37+2	Spontan	2660	9/10/10	7,25	Nein	Cerclage
F12	24+2	Prim.Sectio	570	3/6/8	7,44	Ja	FBProlaps, Unacid, Cerclage+MMverschluss,
F13	36+3	Prim.Sectio	2860	9/10/10	7,30	Nein	Cerclage
F14	32+2	Prim.Sectio	1640	3/8/8	7,28	Ja	Celestan
F15	38+1	Forceps	3310	9/10/10	7,37	Nein	
F16	31+5	Prim.Sectio	1640	3/8/8	7,28	Ja	Celestan

F17	38+1	Spontan	3520	9/10/10	7,44	Nein	
F18	41+1	VE	3780	9/10/10	7,25	Ja	AIS
F19	35+3	Prim.Sectio	2530	10/10/10	7,38	Nein	Placenta prävia
F20	31+1	Spontan	1450	7/10/10	7,32	Ja	VBS, Celestan, Unacid
F21	32+0	Spontan	2160	9/10/10	7,33	Ja	VBS, Celestan, Unacid
F22	30+2	Spontan	1540	9/10/10	7,34	Ja	AIS, Unacid, Celestan
F23	39+4	Spontan	3280	10/10/10	7,34	Nein	Cerclage
F24	34+0	Spontan	2480	9/10/10	7,32	Nein	FBProlaps, Unacid, Cel. Cerlage+MMVerschluß
F25	25+3	Sek.Sectio	795	6/7/7	7,38	Ja	AIS, retrch. Hämatom,
F26	-	-	-	-	-	-	Extern Entbunden
F27	-	-	-	-	-	-	Extern Entbunden
F28	31+4	Sek.Sectio	2330	9/10/10	7,32	Ja	Celestan
F29	39+0	Spontan	3540	9/10/10	7,27	Nein	
F30	24+1	Spontan	600	2/2/6	7,24	Ja	Kind ist verstorben
F31	37+1	Spontan	2870	9/10/10	7,38	Nein	
F32	33+6	Spontan	2090	10/10/10	7,31	Ja	
F33	34+2	Spontan	2410	7/8/9	7,25	Ja	VBS, Unacid
F34	33+3	Spontan	1840	9/10/10	7,25	Nein	VBS, Unacid
F35	35+4	Spontan	2320	9/10/10	7,23	Nein	
F36	38+1	Spontan	2960	9/10/10	7,28	Neine	

Entbindungsmodus	SSW	Geburtsgewicht	APGAR	NapH
Spontan 18	<28+0 3	<1000 3	1min<7 7	<7,20 0
Sectio 10	>28+0<32+0 7	<1500 3	5min<7 3	<7,10 0
VE 1	>32+0<37+0 12	<2500 13	10min<7 0	<7,00 0
Forceps 0	>37+0 11	>2500 14		

6.13 Fenoterol fetales Outcome Mehrlingsgravidität

Patientin	SSW bei Geburt	Geburtsmodus	Geburtsgewicht	APGAR	NapH	Neo Nat Ologie	Besonderheiten
FM1	29+1	Notsectio	- II. 1140	0/0/0 1/1/1	7,14	Ja	1. IUFT
FM2	33+0	Prim.Sectio	I.1340 II. 1600	8/9/9 5/8/8	7,25 7,23	Ja Ja	Celestan
FM3	35+0	Prim.Sectio	I.2160 II.2090	9/10/10 9/10/10	7,34 7,33	Ja Ja	Celestan
FM4	34+3	Prim.Sectio	I.2560 II.2800	9/10/10 9/10/10	7,28 7,20	Ja Ja	Celestan
FM5	36+0	Prim.Sectio	I.2650 II.2710	10/10/10 9/10/10	7,25 7,28	Nein Nein	Celestan
FM6	29+6	Sek.Sectio	I.1068 II.1126	9/9/9 8/8/8	7,22 7,32	Ja Ja	Celestan
FM7	37+4	Sek.Sectio	I.2350 II.2100	9/9/10 9/9/10	7,28 7,29	Ja Ja	IGT

FM8	34+0	Prim.Sectio	I.2420	9/10/10	7,23	Ja	
			II.1970	9/10/10	7,20	Ja	
FM9	37+3	Spontan	I.2510	9/10/10	7,27	Nein	
			II.2650	9/10/10	7,30	Nein	
FM10	33+4	Prim.Sectio	I.2000	9/10/10	7,32	Ja	Celestan
			II.1840	9/10/10	7,25	Ja	
FM11	34+0	Prim.Sectio	I.1600	10/10/10	7,32	Ja	VBS, Z.n Koni,
			II.1800	9/10/10	7,36	Ja	
FM12	38+0	Spontan	I.2740	8/10/10	7,29	Nein	
			II.2360	9/10/10	7,34	Nein	
FM13	30+5	Sek.Sectio	I.1610	1/2/9	7,21	Ja	Z.n. Koni, Unacid, Cel. Cerclag+MMVerschluß
			II.1595	2/3/9	7,28	Ja	
FM14	-	-	-	-	-	-	Extern Entbunden
FM15	-	-	-	-	-	-	Extern Entbunden
FM16	36+1	Prim.Sectio	I. 2370	9/10/10	7,23	Nein	
			II. 2220	9/10/10	7,22	Nein	
FM17	37+4	Prim.Sectio	I.2760	9/10/10	7,36	Nein	
			II.2545	9/10/10	7,38	Nein	
FM18	34+0	Prim.Sectio	I.2470	9/10/10	7,29	Ja	Celestan
			II.2220	8/10/10	7,31	Ja	

Entbindungs Modus	SSW	Geburtsgewicht	APGAR	NapH
Spontan 0	<28 0	<1000 0	1min<7 5	<7,20 1
Sectio 14	>28<32 3	<1500 4	5min<7 4	<7,10 0
VE 0	>32<37 8	<2500 15	10min<7 2	<7,00 0
Forceps 0	>37 3	>2500 13		

6.14 Atosiban fetales Outcome Einlingsgravidiät

Patientin	SSW bei Geburt	Geburts Modus	Geburts Gewicht	APGAR	NapH	Neo Nat ologie	Besonderheiten
A1	35+3	Prim.Sectio	3220	8/10/10	7,13	Nein	
A2	-	-	-	-	-	-	Extern Entbunden
A3	30+3	Spontan	1582	7/8/8	7,39	Ja	Celestan, AIS
A4	40+4	Spontan	3840	8/10/10	7,23	Nein	
A5	29+2	Sek.Sectio	1230	6/6/7	7,29	Ja	Polyhydramnion, Celestan, Spizef
A6	35+3	Spontan	2100	8/9/9	7,16	Ja	VBS
A7	31+1	Notsectio	1630	7/9/9	7,27	Ja	Vorz. Lösung, VBS,AIS, Celestan
A8	36+0	Spontan	2760	8/10/10	7,23	Nein	
A9	-	-	-	-	-	-	Extern Entbunden
A10	37+3	Prim.Sectio	4360	9/10/10	7,39	Nein	Cerclage, Celestan
A11	31+4	Spontan	1620	9/9/9	7,35	Ja	VBS, Celestan, Unacid
A12		Spontan	1960	8/8/9	7,19	Ja	Vbs
A13	41+4	Spontan	3620	9/10/10	7,28	Nein	
A14	-	-	-	-	-	-	Extern Entbunden
A15	35+2	Prim.Sectio		9/10/10	7,06	Nein	Butung,Placenta prävia
A16	36+0	Spontan	2630	9/10/10	7,35	Nein	Celestan
A17	32+0	Prim.Sectio	2260	7/8/10	7,37	Ja	Cerclage, Celestan
A18	40+1	Spontan	4010	9/10/10	7,27	Nein	Cerclage
A19	33+5	Prim.Sectio	1510	7/8/9	7,21	Ja	Plazentainsuffizienz
A20	39+5	Spontan	3890	9/10/10	7,27	Nein	Cerclage

A21	26+6	Spontan	903	9/9/8	7,39	Ja	Celestan
A22	33+5	Prim.Sectio	2220	9/10/10	7,22	Ja	VBS,BEL
A23	23+4	Spontan	560	1/1/1	-	Nein	VBS,AIS, Kind pp verstorben
A24	35+6	Prim.Sectio	2530	10/10/10	7,38	Nein	
A25	35+6	Prim.Sectio	2900	9/10/10	7,31	Nein	Placenta prävia Simultangravidität, EUli
A26	39+0	Spontan	2920	8/9/10	7,34	Nein	
A27	40+5	Prim.Sectio	3370	8/9/10	7,23	Nein	Cerclage
A28	31+4	Spontan	1910	9/10/10	7,37	Ja	Celestan
A29							Extern Entbunden
A30	26+6	Spontan	1180	3/5/7	7,29	Ja	
A31	38+2	Prim.Sectio	3460	9/10/10	7,29	Nein	Cerclage
A32	38+6	Spontan	3800	9/10/10	7,25	Nein	Cerclage
A33	33+4	Prim.Sectio	1830	9/10/10	7,28	Ja	IUGR
A34	37+6	Prim.Sectio	2750	9/10/10	7,29	Nein	
A35	35+4	Spontan	2320	9/10/10	7,23	Nein	
A36	36+3	Spontan	2560	9/10/10	7,28	Nein	

Entbindungs Modus	SSW	Geburtsgewicht	APGAR	NapH
Spontan 16	<28 3	<1000 2	1min<7 3	<7,20 3
Sectio 14	>28<32 5	<1500 2	5min<7 3	<7,10 1
VE 0	>32<37 12	<2500 10	10min<7 1	<7,00 0
Forceps 0	>37 10	>2500 16		

6.15 Atosiban fetales Outcome Mehrlingsgravidität

Patientin	SSW bei Geburt	Geburts Modus	Geburts Gewicht	APGAR	NapH	Neo Nat Ologie	Besonderheiten
AM1	31+1	Prim.Sectio	I.1448	8/8/8	7,24	Ja	Celestan
			II.1758	7/8/8	7,25	Ja	
AM2	36+5	Spontan	I.2680	8/9/9	7,33	Nein	Celestan
			II.2790	8/9/9	7,30	Nein	
AM3	29+5	Sek.Sectio	I.1314	9/9/9	7,28	Ja	AIS,Celestan
			II.1360	9/9/9	7,32	Ja	
AM4	36+0	Prim.Sectio	I.2660	9/10/10	7,31	Nein	Cerclage
			II.2560	9/10/10	7,31	Nein	
AM5	30+2	Prim.Sectio	I.1345	8/9/9	7,34	Ja	Cerclage
			II.1480	8/9/9	7,28	Ja	
AM6	32+3	Prim.Sectio	I.1820	8/9/10	7,35	Ja	Celestan
			II.1670	8/9/10	7,32	Ja	
AM7	34+0	Prim.Sectio	I.1600	10/10/10	7,32	Ja	VBS, Oligohydramnion
			II.1890	9/10/10	7,36	ja	
AM8	23+4	Spontan	I.482	2/1/1	7,05		Kinder pp verstorben
			II.625	2/1/1	7,05		
AM9	33+0	Prim.Sectio	I.1550	8/9/9	7,34	Ja	Drillinge, IUFT
			II.1760	9/10/10	7,20	Ja	
			III.615	0/0/0	-	-	
AM10	31+5	Prim.Sectio	I.1494	8/10/10	7,31	Ja	VBS, Celestan, Unacid
			II.1650	9/10/10	7,28	Ja	
AM11	34+0	Spontan	I.2310	7/7/10	7,25	Ja	Celestan
			II.2300	4/6/10	7,29	Ja	
AM12	33+1	Prim.Sectio	I.2340	6/8/9	7,31	Ja	Celestan,

			II.2295	8/10/10	7,22	Ja	Z.n. ICSI
AM13	30+5	Prim.Sectio	I.1610	1/2/9	7,21	Ja	Cerclage+MMVerschluß
			II.1595	2/3/9	7,28	Ja	Celestan, Unacid
AM14	36+5	Sek.Sectio	I.2760	8/10/10	7,30	Nein	Celestan
			II.3320	9/10/10	7,28	Nein	
AM15	-	-	-	-	-	-	Extern Entbunden
Summe							

Entbindungs Modus	SSW	Geburtsgewicht	APGAR	NapH
Spontan 3	<28 1	<1000 2	1min<7 4	<7,20 0
Sectio 10	>28<32 5	<1500 5	5min<7 4	<7,10 2
VE 0	>32<37 8	<2500 14	10min<7 2	<7,00 0
Forceps 0	>37 0	>2500 16		Exitus 2

6.16 Grundcharakteristika der Patientinnen

	Fenoterol	Atosiban
Mütterliches Alter	29	31
Gestationsalter <32SSW	13	14
Gestationsalter>32SSW	35	31
Erstgebärende	40	29
Kontraktionsfrequenz	5	6
Muttermundsöffnung	1	1

7 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die beiden Medikamente Fenoterol und Atosiban hinsichtlich ihrer tokolytischen Wirksamkeit und dem Auftreten von unerwünschten Wirkungen in einer prospektiven, offen randomisierten Studie untersucht.

Die Gabe von Fenoterol erfolgte als Intervall-Tokolyse, da dies in Deutschland eine häufig verwendete Methode ist, und die bisherigen Studien Atosiban nur mit einer kontinuierlichen Infusion von Fenoterol verglichen.

Mit dieser Untersuchung wurde nachgewiesen, dass sich Atosiban und Fenoterol hinsichtlich der Wirksamkeit nicht unterscheiden. Beim Vergleich der unerwünschten Wirkungen weist Fenoterol ein deutlich schlechteres Profil auf. Ebenso zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Tokolysedauer zu Gunsten von Atosiban.

7.1 Hintergrund

In den 50er Jahren hat die WHO Frühgeburtlichkeit als ein Geburtsgewicht unter 2500g oder weniger bezeichnet. Erst 1961 definierte die WHO eine Frühgeburt als ein Gestationsalter unter 37+0 SSW. Anfang der 60er Jahre erschienen dann die ersten Publikationen über Betaagonisten und ihre Fähigkeit der Wehenhemmung.

1970 wurde in Deutschland der Betaagonist Fenoterol eingeführt, und schon 1982 wurde Fenoterol als der am meist gebräuchliche und am besten untersuchte Betaagonist in Europa bezeichnet¹²².

Auch andere Substanzen wie Ethanol, Magnesiumsulfat, Prostaglandinsynthetasehemmer, später dann Kalziumkanalantagonisten und NO-Donatoren wurden zur Tokolyse eingesetzt. Es waren allerdings immer Substanzen, die nicht für die Wehenhemmung entwickelt wurden und wegen der systemischen Wirkung wie Betaagonisten ein ungünstiges Profil an unerwünschten Wirkungen haben. Zudem fehlt den meisten dieser Medikamente die Zulassung für die Anwendung zur Wehenhemmung.

Nach 20-jähriger Forschungstätigkeit, die in den 60er Jahren mit einer Modifikation des Oxytocinmoleküls begann, wurde 1994 mit Atosiban (Tractocile®), ein zyklisches Nonapeptid und ein kompetitiver, nicht selektiver Antagonist für den Oxytocin- und den Arginin-Vasopressinrezeptor, erstmals ein spezifisches Medikament zur Tokolyse eingeführt⁸.

Zur Überprüfung wurden mehrere großangelegte Studien durchgeführt, bei denen Atosiban mit verschiedenen Betaagonisten verglichen wurde^{46,119,123,124,128,130}.

In diesen Studien konnte bewiesen werden, dass Atosiban gegenüber den Betaagonisten die gleiche Wirksamkeit im Bezug auf eine Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden sowie 7 Tage besitzt.

Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass Atosiban hinsichtlich der unerwünschten Wirkung ein deutlich besseres Profil liefert, d.h. so gut wie keine Nebenwirkungen besitzt.

Allerdings wurde Atosiban immer mit der kontinuierlichen Infusion von Betaagonisten verglichen.

In 20-23% der geburtshilflichen Kliniken in Deutschland kommt jedoch die Intervalltokolyse zum Einsatz.

Dies ist eine Applikationsform in der Betaagonisten über einen Perfusor als Bolus im Intervall gegeben werden. Als Vorteil wurde von Spätling et al.¹¹⁴, eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen sowie eine Reduktion von Volumen und Dosis nachgewiesen. Insbesondere vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Komplikation des Lungenödems^{1,114,115}.

7.2 Wirksamkeit der Medikamente Fenoterol und Atosiban für die Tokolyse

Zum Zeitpunkt des Beginns der vorliegenden Studie standen unterschiedliche Medikamente zur Tokolyse zur Verfügung. Das in Deutschland am häufigsten zur Tokolyse angewendete Medikament war Fenoterol. Fenoterol wurde in unterschiedlichen Studien auf seine Wirksamkeit geprüft^{45,46,119,121,123,124,125}.

In einer Metaanalyse zeigte sich, dass Betaagonisten im Vergleich zur Placebogabe eine signifikante Schwangerschaftsverlängerung um 48h und bis zu 7 Tagen bewirkten¹⁵.

Für die systemische Infusion von Fenoterol stehen zwei etablierte Modelle zur Verfügung. Zum einen die kontinuierliche Infusion und zum anderen die Intervalltokolyse über einen Bolusperfusor.

Spätling et al.¹¹⁴ zeigten, dass bezüglich der Wirkung der Schwangerschaftsverlängerung in beiden Modellen, kein signifikanter Unterschied besteht.

Die Schwangerschaftsverlängerung lag im Median bei der Fenoterol-Intervalltokolyse bei 46 Tagen mit einer Tokolysedauer im Median von 96 Stunden, bei der kontinuierlichen Tokolyse mit Fenoterol bei 27 Tagen und einer Tokolysedauer im Median von 144 Stunden.

Nach der Einführung von Atosiban, wurden zur Prüfung der Wirksamkeit mehrere großangelegte Studien veranlasst. Zunächst wurde Atosiban gegen Placebo getestet.

In einer randomisierten, doppelblind, placebokontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Atosiban gezeigt werden¹²⁶.

Die Anzahl der Patientinnen die nach 24, 48 Stunden und 7 Tagen nicht entbunden waren, war signifikant höher ($p < 0,008$)^{120,121,123,127,125}.

Nachdem die Wirksamkeit von Atosiban bewiesen war, folgten mehrere Studien die prüfen sollten, welches der beiden Tokolytika, Atosiban oder ein Betaagonist, hinsichtlich einer Schwangerschaftsverlängerung die bessere Wirkung zeigt.

Die Europäischen Atosiban Study Group¹²⁴ hat in einer randomisierten, doppelblind kontrollierten Studie Atosiban mit dem Betaagonisten Terbutalin verglichen. Im Vergleich zeigte sich, dass in der Wirksamkeit von Atosiban gegenüber Terbutalin kein signifikanter Unterschied besteht.

Nach 48 Stunden waren in der Atosibangruppe 86,1% und in der Terbutalingruppe 85,3% nicht entbunden ($p = 0,783$).

Nach 7 Tagen waren in der Atosibangruppe 76,5% und in der Terbutalingruppe 67,4% nicht entbunden ($p = 0,067$).

Die French/Australian Atosiban Investigator Group¹²⁸ hat in einer randomisierten, doppelblind, kontrollierten Studie Atosiban mit dem Betaagonisten Salbutamol verglichen. Im Vergleich zeigte sich das in der Wirksamkeit von Atosiban gegenüber Salbutamol kein signifikanter Unterschied besteht.

Nach 48 Stunden waren in der Atosibangruppe 93,3% und in der Salbutamolgruppe 95,0% nicht entbunden.

Nach 7 Tagen waren in der Atosibangruppe 89,9% und in der Salbutamolgruppe 75,2% nicht entbunden.

In Kanada¹¹⁹ wurde in einer randomisierten doppelblind kontrollierten Vergleichsstudie Atosiban mit dem Betaagonisten Ritodrin verglichen. Im Vergleich zeigte sich, dass in der Wirksamkeit von Atosiban gegenüber Ritodrin kein signifikanter Unterschied besteht.

Nach 48 Stunden waren in der Atosibangruppe 84,9% und in der Ritodringruppe 86,8% nicht entbunden.

Nach 7 Tagen waren in der Atosibangruppe 73,0% und in der Ritodringruppe 76,0% nicht entbunden.

Die Worldwide Atosiban versus Betaagonist Study Group⁴⁶ hat in einer großangelegten Studie in die auch die oben genannten Studien einbezogen waren, die Wirksamkeit von Atosiban gegenüber Betaagonisten verglichen.

Insgesamt wurden 733 Patientinnen behandelt. Im Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit für eine Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden oder 7 Tagen.

Nach 48 Stunden waren in der Atosibangruppe 88,1% und in der Betaagonistengruppe 88,9% nicht entbunden.

Nach 7 Tagen waren in der Atosibangruppe 79,7% und in der Betaagonistengruppe 77,6% nicht entbunden.

In Korea¹²³ wurde in einer randomisierten einfach verblindeten kontrollierten Studie Atosiban mit dem Betaagonisten Ritodrin verglichen.

Hinsichtlich der tokolytischen Wirksamkeit zur Schwangerschaftsverlängerung um 48h zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Nach 48h waren in der Atosibangruppe 68,3% und in der Ritodringruppe 58,7% nicht entbunden.

Hinsichtlich der tokolytischen Wirksamkeit zur Schwangerschaftsverlängerung um 7 Tagen ließ sich ein signifikanter Unterschied zeigen.

Nach 7 Tagen waren in der Atosibangruppe 60,3% und in der Ritodringruppe 34,9% nicht entbunden.

In Deutschland wurde in der Nationalen Vergleichsstudie¹³⁰ Atosiban versus Fenoterol als kontinuierliche Infusion in einer randomisierten, doppelblind kontrollierten Studie verglichen.

Insgesamt wurden 119 Patientinnen mit zervixwirksamer Wehentätigkeit eingeschlossen. Nach 48 Stunden waren in der Atosibangruppe 83,6% und in der Fenoterolgruppe 86,2% nicht entbunden, statistisch nicht signifikant.

Nach 7 Tagen waren in der Atosibangruppe 65,6% und in der Fenoterolgruppe 65,5% nicht entbunden, statistisch nicht signifikant.

Erstmals konnte mit dieser Untersuchung nachgewiesen werden, dass sich auch bei der Verabreichung von Fenoterol in Form der Intervalltokolyse gegenüber Atosiban, hinsichtlich der Wirksamkeit der Schwangerschaftsverlängerung um 48h und 7 Tage kein signifikanter Unterschied zeigt.

In der Atosibangruppe waren nach 48 Stunden von 51 Patientinnen 44 nicht entbunden, entsprechend 86%, nach 7 Tagen waren 40 Patientinnen nicht entbunden, entsprechend 78%.

In der Fenoterolgruppe waren nach 48 Stunden von 54 Patientinnen 47 nicht entbunden, entsprechend 87%, nach 7 Tagen waren 39 Patientinnen nicht entbunden, entsprechend 72%.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass mit den Ergebnissen dieser Studie der Nachweis erbracht wurde, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit, von Atosiban bezüglich einer Schwangerschaftsverlängerung bei zervixwirksamer Wehentätigkeit um 48 Stunden beziehungsweise 7 Tagen, im Vergleich mit der Fenoterol-Intervalltokolyse besteht.

7.3 Unerwünschte Wirkungen der Medikamente Fenoterol und Atosiban für die Tokolyse

Um die Sicherheit beziehungsweise die Verträglichkeit von Atosiban und Betaagonisten aufzuzeigen, wurden die unerwünschten Wirkungen, insbesondere die kardiovaskulären Nebenwirkungen wie Lungenödem, Brustschmerzen, myokardiale Ischämien, Luftnot, Palpitationen, Tachykardien, Hypotonie und Synkopen erfasst.

Fetale unerwünschte Wirkungen wie Tachykardien, definiert als eine fetale Herzfrequenz >170 bpm gingen ebenfalls mit in die Bewertung ein.

In der Studie der European Atosiban Study Group¹²⁴ kam es zu häufigen mütterlichen unerwünschten Wirkungen, insbesondere in der Terbutalingruppe.

Mütterliche Tachykardie bei 4,3% der Atosibangruppe und 75,2% der Terbutalingruppe. Palpitationen bei 0% Atosiban vs. 9,3% Terbutalin. Von weiterer klinischer Bedeutung waren Brustschmerzen in 0% Atosiban vs. 2,3% Terbutalin, sowie Luftnot 0% Atosiban und 7,8% Terbutalin.

Fetale Tachykardien traten in 6,0% der Atosibangruppe und 44,2% der Terbutalingruppe auf.

In der Studie der French/Australian Atosiban Investigator Group¹²⁸ wird von unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen in 16% der Atosibangruppe und 80,3% der Salbutamolgruppe berichtet. Fetale Tachykardien traten bei 4,2% der Atosibangruppe und 20,5% der Salbutamolgruppe auf.

In der kanadischen Untersuchung¹¹⁹, zeigten sich unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen bei 4,0% der Atosibangruppe und 84,3% der Ritodringruppe.

Fetale Tachykardien bei 0% der Atosibangruppe und 17,4% der Ritodringruppe.

In der bislang größten Vergleichsstudie der Worldwide Atosiban versus Betaagonist Study Group⁴⁶, kam es zu unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen bei 8,3% der Atosibangruppe und 81,3% der Betaagonisten Gruppe ($p < 0,001$).

Aufgrund der unerwünschten Wirkungen kam es zu Behandlungsabbrüchen bei 1,1% der Atosibangruppe und bei 15,1% der Betaagonistengruppe.

Fetale Tachykardien traten bei 3,3% der Atosibangruppe und bei 27,7% der Betaagonistengruppe auf.

In der Koreanischen Studie¹²³ kam es in der Atosibangruppe bei 7,9% und in der Ritodringruppe bei 70,8% zu unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen.

Zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Wirkungen kam es bei 0% in der Atosibangruppe und 20,0% der Ritodringruppe.

Es zeigte sich ein klinisch relevanter Anstieg der mütterlichen wie auch der fetalen Herzfrequenz in der Ritodringruppe.

In der Nationalen Studie¹³⁰ kam es zu einem signifikanten Unterschied zwischen Atosiban und Fenoterol hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen der beiden Medikamente ($p < 0,001$).

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen traten mit mütterlichen Tachykardien bei 41% in der Atosibangruppe und 93,1% in der Fenoterolgruppe auf, dabei kam es zu Herzpalpitationen in 8,4% der Atosibangruppe und 17,2% der Fenoterolgruppe.

Weiter unerwünschte Wirkungen, wie Dyspno traten in 0% versus 6,9% der Fälle, gastrointestinale Beschwerden in 3,3% versus 10,3% der Fälle und Kopfschmerzen in 3,3% versus 19% der Fälle auf.

In den oben aufgeführten Studien wurden Atosiban und Betaagonisten hinsichtlich ihrer unerwünschten Wirkungen untersucht. Die Gabe der Betaagonisten erfolgte als kontinuierliche Infusion, die mit den bekannten Nebenwirkungen vergesellschaftet ist. Spätling et al.¹¹⁴ konnte zeigen, dass durch die Intervalltokolyse eine Reduktion der Gesamtdosis von Beta-agonisten um ein fünftel gegenüber der benötigten Dosis bei der kontinuierlichen Fenoteroltokolyse mit gleicher tokolytischer Wirksamkeit möglich ist. Die Tokolyse-dauer lag im Median bei der Intervalltokolyse bei 96 Stunden, bei der kontinuierlichen Tokolyse bei 144 Stunden.

Herzog et al.¹¹⁵ wies eine signifikante Reduktion der mütterlichen unerwünschten Wirkungen, insbesondere der unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen nach.

Ein direkter Vergleich der kontinuierlichen Atosibantokolyse mit der Fenoterol-Intervalltokolyse ist bisher nicht erfolgt.

Mit dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die wehenhemmende Behandlung mit Fenoterol auch in Form der Intervalltokolyse einen signifikanten Unterschied bezüglich der unerwünschten Wirkungen im Vergleich zu Atosiban aufweist ($p < 0,001$).

Bei fast allen Patientinnen der Fenoterolgruppe kam es zu unerwünschten Wirkungen, wohingegen diese in der Atosibangruppe kaum zu verzeichnen waren.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen traten bei 78% der Schwangeren in der Gruppe der Fenoterol-Intervalltokolyse auf, gegenüber 4 % der mit Atosiban behandelten Schwangeren.

Weitere häufig aufgetretene unerwünschte Wirkungen der Intervalltokolyse mit Fenoterol waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Angst, Nervosität, Tremor, Dyspnoe.

Fetale Tachykardien traten in 6% der Atosibangruppe und in 22% der Fenoterolgruppe auf.

Zu Therapieabbrüchen kam es in der Atosibangruppe bei 0% und in der Fenoterolgruppe bei 9%.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Intervalltokolyse mit Fenoterol signifikant häufiger unerwünschte Wirkungen als Atosiban verursacht ($p < 0,001$).

Dauer und Intensität der unerwünschten Wirkungen sind auch bei der Intervalltokolyse mit Fenoterol bei einer kurzen Tokolysedauer von im Median 24,5 Stunden nur von der Dosierung abhängig, die zur Wehenhemmung notwendig ist.

7.4 Tokolysedauer / Anschlussstokolyse

Hinsichtlich der medianen Tokolysedauer wurden in den oben genannten Studien keine Angaben gemacht^{46,119,123,124,128,130}. Tokolysiert wurde mindestens für 18 Stunden bis zu maximal 48 Stunden^{46,123,124,128,130}. In der europäischen sowie der kanadischen Vergleichsstudie wurde Atosiban wie auch Fenoterol für 21 Stunden, mit der Möglichkeit der Anschlussstokolyse verabreicht^{119,124}. Abweichend von diesen international akzeptierten Studienvorgaben wurde in der nationalen Vergleichsstudie¹³¹ Atosiban wie auch Fenoterol für mindesten 48 Stunden verabreicht.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Tokolyse strikt nach 12 Stunden Wehenfreiheit beendet. Eine Anschlussstokolyse bei Wiederauftreten von zervixwirksamer Wehentätigkeit innerhalb von 48 Stunden war möglich. Dieser Ansatz, welcher die Möglichkeit bietet die Tokolyse frühzeitig zu beenden, wurde bisher in keiner Studie aufgegriffen. Entgegen der in Deutschland verbreiteten Meinung, dass eine wirksame Tokolyse mindestens 48 Stunden dauert, um die Zeit für die medikamentöse Lungenreifeinduktion abzusichern, kam es durch die in unserer Studie erreichte kurze Tokolysedauer zu keiner Einschränkung der Wirksamkeit. Wegen erneut auftretender Wehentätigkeit war eine Anschlussstokolyse nur in einer geringen Anzahl der Fälle notwendig, und musste bei 6% in der Atosibangruppe und bei 9% in der Fenoterolgruppe erfolgen.

Es konnte gezeigt werden, dass bei frühzeitigem Beenden der Tokolyse nach 12 Stunden Wehenfreiheit, ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Tokolysedauer zwischen Atosiban und der Fenoterol-Intervalltokolyse besteht ($p < 0,05$).

Die Tokolysedauer lag im Median bei Atosiban bei 19 Stunden und bei Fenoterol bei 24,5 Stunden.

7.5 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass Atosiban im Vergleich mit der Fenoterol-Intervalltokolyse zur Behandlung der Frühgeburtslichkeit eine genauso gute Wirksamkeit aufweist.

Trotz der Gabe von Fenoterol als Intervalltokolyse konnte ein erhebliches Profil an unerwünschten Wirkungen, insbesondere im Bereich der kardiovaskulären Nebenwirkungen, aufgezeigt werden. Dauer und Intensität der unerwünschten

Wirkungen sind auch bei der Fenoterol-Intervalltokolyse von der Dosierung abhängig, die zur Wehenhemmung bei einer sehr kurzen Behandlungsdauer im Median von 24,5 Stunden notwendig ist.

Atosiban ist somit bei gleicher Wirksamkeit die deutlich besser verträgliche Form der Tokolyse.

7.6 Ökonomische Gesichtspunkte

In Anbetracht ökonomischer Gesichtspunkte und der inadäquaten DRG-Vergütung, ist es sicherlich schwierig, Atosiban als First-Line-Tokolytikum zu vertreten. Der Preis für einen Behandlungszyklus mit Atosiban beträgt 750,- Euro, der für Fenoterol 67,- Euro^{8,41}.

Aufgrund dieses preislichen Unterschiedes ist der Einsatz von Atosiban nicht bei allen Schwangeren mit Frühgeburtlichkeit möglich. Es sollte jedoch bei einer entsprechender Indikationen zum Einsatz kommen¹.

Mögliche Indikationen sind¹:

- Therapieversager nach Gabe von Betaagonisten
- Nicht zu tolerierende maternale Nebenwirkungen unter Betaagonisten
- Tokolyse und Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lungenödem darstellen:
 - Mehrlingsschwangerschaften
 - Präeklampsie
 - Herz-Lungen-Nieren-Vorerkrankungen
- Kontraindikationen / Anwendungsbeschränkungen für Betaagonisten:
 - Herzerkrankungen
 - Lungenerkrankungen (pulmonale Hypertonie)
 - Diabetes mellitus / Gestationsdiabetes
 - Hyperthyreose
 - Hypokaliämie

7.7 Andere Tokolytika

In Deutschland sind für die medikamentöse Wehenhemmung nur die Medikamente Fenoterol und Atosiban zugelassen^{23,41}. Zur tokolytischen Therapie werden aber auch Kalziumkanalantagonisten, NO-Donatoren und Prostaglandinsynthetasehemmer eingesetzt.

In einem Cochrane Review zeigte sich, dass die intravenöse Verabreichung von Magnesium zur Behandlung der Frühgeburtlichkeit ineffektiv ist und deshalb nicht zum Einsatz kommen sollte^{41,113}.

Eine formelle Zulassung ist in Deutschland nicht erfolgt.

Die Behandlung mit Kalziumantagonisten, NO-Donatoren und Prostaglandinsynthetasehemmern unterliegt dem Off label use^{1,8,21,23,41}.

Kalziumkanalantagonisten sind in der Schwangerschaft kontraindiziert und placebokontrollierte Studien fehlen¹. Es konnte jedoch in Metaanalysen und einem Cochrane Review gezeigt werden, dass Nifedipin eindeutige Vorteile gegenüber anderen Tokolytika, vor allem Betaagonisten, aufweist^{63,57,60}. Allerdings gibt es vom International Preterm Labour Council eine Stellungnahme, die die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien in Frage stellt^{48,49}.

Des Weiteren sind auch schwere Nebenwirkungen bis zum maternalen Myokardinfarkt und fetalem Todesfall beschrieben worden^{58,62}.

Die Datenlage zu NO-Donatoren ist noch unvollständig, so dass diese für die klinische Routinebehandlung vorzeitiger Wehen derzeit nicht eingesetzt werden sollten, dafür aber unter Studienbedingungen mit einem entsprechenden Protokoll^{23,105,107}.

Prostaglandinsynthetasehemmer kommen überwiegend in Kanada zum Einsatz und sind in ihrer Effizienz zur Wehenhemmung mit Betaagonisten vergleichbar²³. Den Vorteilen der Behandlung stehen allerdings erhebliche Probleme gegenüber^{64,80,82,99}.

Maternale unerwünschte Wirkungen sind bei Beachtung der Kontraindikationen und einer kurzen Behandlungsdauer gering. Bei einer Anwendung über 48 Stunden muss allerdings mit fetalen Komplikationen wie fetaler Anurie und in deren Folge die

Entwicklung von Oligo- / Anhydramnie und renalen mikrozystischen Läsionen gerechnet werden. Neonatale Todesfälle sind ebenso beschrieben²³. Die pränatale Konstriktion des Ductus arteriosus Botalli und eine Erhöhung des Risikos des Neugeborenen, an einer nekrotisierenden Enterokolitis zu erkranken, sind weitere Komplikationen für den Feten beziehungsweise das Neugeborene⁸⁵.

Aus diesen Gründen sollten Prostaglandinsynthetasehemmer nur bei drohenden Frühgeburten unter 32 Schwangerschaftswochen und nicht länger als 48 Stunden angewendet werden.

7.8 Ausblick

Welches Tokolytikum bei einer Frühgeburlichkeit zum Einsatz kommt, sollte und muss immer individuell und gemeinsam mit der Schwangeren im Hinblick auf die Indikationen, Kontraindikation und Kosten getroffen werden.

Eine Empfehlung für ein First-Line Tokolytikum existiert in Deutschland nicht²³.

Aus unseren Daten kann man schließen, dass die kontinuierliche Atosibantokolyse und die Fenoterol-Intervalltokolyse hinsichtlich der Wirksamkeit gleich sind, Atosiban aber das deutlich verträglichere Medikament der Tokolyse ist. Wenn eine Tokolyse mit Fenoterol erfolgt, sollte diese als Kurzzeit-Intervalltokolyse erfolgen. Als Vorteil ergibt sich eine kurze mittlere Behandlungsdauer nach rascher Dosisreduktion und in diesem Sinne eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen. Wir konnten nachweisen, dass es möglich ist die Behandlungsdauer durch schnelle Reduktion der Dosis nach erreichter Wehenfreiheit zu minimieren.

8 Zusammenfassung

Das Leitsymptom der drohenden Frühgeburt ist die vorzeitige Wehentätigkeit. Dieses Symptom wird seit 30 Jahren mit Tokolytika behandelt, ohne dass die Frühgeburtenrate gesenkt wurde. Nachgewiesen werden konnte aber ein begrenzter Aufschub der vorzeitigen Entbindung, der für die medikamentöse Lungenreifeinduktion und zur Verlegung hochgradig unreifer Frühgeburten in ein Perinatalzentrum genutzt wird.

Zur Tokolyse stehen unterschiedliche Substanzen zur Verfügung. Die in Deutschland am längsten verwendete Substanz ist Fenoterol, ein β -Sympathomimetikum.

Mit der europäischen Zulassung von Atosiban, einem Oxytocinrezeptorantagonisten, steht erstmals ein uteruspezifisches Tokolytikum zur Verfügung.

Sowohl die Wirksamkeit beider Medikamente, als auch die unerwünschten Wirkungen wurden in prospektiven Studien ermittelt und publiziert.

Bei diesen vergleichenden Studien wurden Betaagonisten als kontinuierliche Infusion verabreicht und wiesen hohe Raten kardiovaskulärer Nebenwirkungen auf.

In den 80iger Jahren wurde die pulsatile Gabe des Betaagonisten Fenoterol in bestimmten Zeitintervallen (Bolos- oder Intervalltokolyse) mit der Vorstellung eingeführt, die unerwünschten Wirkungen zu reduzieren.

Es stellte sich die Frage, ob die Intervalltokolyse mit Fenoterol im Vergleich zur kontinuierlichen Tokolyse mit Atosiban Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil aufweist.

In der vorliegenden Arbeit wurde diese Frage in einer prospektiven, offen randomisierten Studie untersucht.

Verglichen wurden Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen der Fenoterol-Intervalltokolyse mit denen des Oxytocinrezeptorantagonisten Atosiban.

Ein Einschluss erfolgte nur bei zervixwirksamer Wehentätigkeit bei einer Schwangerschaftsdauer von 24+0 bis 33+6 Schwangerschaftswochen, sowie einer Kontraktionsdauer länger als 30 Sekunden und von 4 oder mehr Kontraktionen in 30 Minuten. Die Zervixwirksamkeit wurde bei einer Eröffnung des Muttermundes und/oder einer sonographischen gemessenen Zervixverkürzung unter 25 mm angenommen.

Beendet wurde die medikamentöse Wehenhemmung 12 Stunden nach erreichter Wehenfreiheit. Eine Anschluss Tokolyse war nach Wiederauftretenden zervixwirksamen Wehen erlaubt.

Eingeschlossen wurden in die Fenoterolgruppe 54 Patientinnen, und in die Atosibangruppe 51 Patientinnen. Die Auswertung der 105 tokolytisch behandelten Schwangeren ergab keinen Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit, gemessen am Fortbestehen der Schwangerschaft 48 Stunden (86% A vs. 87% F) bzw. 7 Tage (78% A vs. 72% F) nach Behandlungsbeginn.

Ein Unterschied bestand hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen traten bei 78% der Schwangeren in der Gruppe der Fenoterol-Intervalltokolyse auf, gegenüber 4% der mit Atosiban behandelten Schwangeren.

Häufige Nebenwirkungen der Intervalltokolyse mit Fenoterol waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Angst, Nervosität, Tremor, Dyspnoe. Fetale Tachykardien traten in 22% der Fälle auf.

In der Atosibangruppe traten in 4% unerwünschte mütterliche Wirkungen auf, fetale Tachykardien nur in 6% der Fälle.

Die Intervalltokolyse mit Fenoterol verursacht signifikant häufiger unerwünschte Wirkungen als Atosiban ($p < 0,001$).

Dauer und Intensität der unerwünschten Wirkungen sind auch bei der Intervalltokolyse mit Fenoterol nur von der Dosierung abhängig, die zur Wehenhemmung notwendig ist.

Bei der Tokolysezeitdauer zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit ($p < 0,05$), die Tokolysezeitdauer lag bei Fenoterol im Median bei 24,5 Stunden und bei Atosiban bei 19 Stunden.

Schlussfolgernd kann nach dieser prospektiven Untersuchung ausgesagt werden,

- Die Wirksamkeit der Wehenhemmung mit dem Oxytocin-Rezeptorantagonisten Atosiban unterscheidet sich nicht von der einer Intervall-Tokolyse mit Fenoterol.
- Die Beendigung der Tokolyse nach 12 Stunden Wehenfreiheit reduziert nicht die schwangerschaftsverlängernde Wirkung und erfordert selten eine Anschluss-Tokolyse innerhalb von 48 Stunden.
- Mit einer signifikanten Reduktion der Nebenwirkungen stellt Atosiban die deutlich besser verträgliche Form der Tokolyse dar und ist als nicht systemisch wirkendes Tokolytikum insbesondere für Schwangere mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zu empfehlen.

- Verglichen mit Daten der kontinuierlichen Fenoterol-Infusion konnte - bei einer Tokolysedauer von 24,5 Stunden (Median) – kein Unterschied hinsichtlich Dauer und Intensität der unerwünschten Wirkungen bei Anwendung der Intervall-Tokolyse festgestellt werden.

9 Literaturverzeichnis

1. Rath W & Bartz C. Medikamentöse Wehenhemmung-aktueller Stand. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **65**, 570-579 (2005).
2. W.Rettwitz-Volk. Epidemiologische Aspekte der Frühgeburtlichkeit. *PerinatalMedizin* **8**, 15-18 (1996).
3. Gomez,R., Romero,R., Edwin,S.S. & David,C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **11**, 135-176 (1997).
4. Mathews,T.J., Menacker,F. & MacDorman,M.F. Infant mortality statistics from the 2001 period linked birth/infant death data set. *Natl. Vital Stat. Rep.* **52**, 1-28 (2003).
5. Mathews,T.J., Menacker,F. & MacDorman,M.F. Infant mortality statistics from the 2002 period: linked birth/infant death data set. *Natl. Vital Stat. Rep.* **53**, 1-29 (2004).
6. ACOG. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 31, October 2001. (Replaces Technical Bulletin number 206, June 1995; Committee Opinion number 172, May 1996; Committee Opinion number 187, September 1997; Committee Opinion number 198, February 1998; and Committee Opinion number 251, January 2001). *Obstet. Gynecol.* **98**, 709-716 (2001).
7. ACOG. ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. Number 43, May 2003. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **82**, 127-135 (2003).
8. Rath W & Dudenhausen,J.W. Alte und neue Tokolytika-eine aktuelle Diskussion um Nutzen, Nebenwirkungen und Kosten. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **63**, 119-123 (2003).
9. Hillier,S.L. *et al.* Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N. Engl. J. Med.* **333**, 1737-1742 (1995).
10. Romero,R., Avila,C., Brekus,C.A. & Morotti,R. The role of systemic and intrauterine infection in preterm parturition. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **622:355-75.**, 355-375 (1991).
11. Keirse,M.J. The history of tocolysis. *BJOG.* **110 Suppl;%20:94-7.**, 94-97 (2003).
12. Anotayanonth,S., Subhedar,N.V., Garner,P., Neilson,J.P. & Harigopal,S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD004352 (2004).
13. Caritis,S.N., Venkataramanan,R., Cotroneo,M. & Chiao,J.P. Pharmacokinetics of orally administered ritodrine. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **161**, 32-35 (1989).

14. King,J.F., Grant,A., Keirse,M.J. & Chalmers,I. Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **95**, 211-222 (1988).
15. Gyetvai,K., Hannah,M.E., Hodnett,E.D. & Ohlsson,A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* **94**, 869-877 (1999).
16. Lamont,R.F. The pathophysiology of pulmonary oedema with the use of beta-agonists. *BJOG.* **107**, 439-444 (2000).
17. RCOG. tocolytic drugs for women in preterm labour. 2.
Ref Type: Generic
18. AWMF. Empfehlungen zur Tokolyse. 2000.
Ref Type: Generic
19. Goldenberg,R.L. The management of preterm labor. *Obstet. Gynecol.* **100**, 1020-1037 (2002).
20. Hannah,M.E. Search for best tocolytic for preterm labour. *Lancet.* **356**, 699-700 (2000).
21. Helmer,H. Frequently asked questions on tocolytics. *BJOG.* **112 Suppl 1:94-6.**, 94-96 (2005).
22. British Columbia Reproductive Care Program. Preterm labor. 2001.
Ref Type: Generic
23. Beinder E. Vorzeitige Wehen: Diagnostik und leitlinienbasierte Therapie. *CME Praktische Fortbildung* **1**, 26-34 (2006).
24. Andersen,L.F., Lyndrup,J., Akerlund,M. & Melin,P. Oxytocin receptor blockade: a new principle in the treatment of preterm labor? *Am. J. Perinatol.* **6**, 196-199 (1989).
25. Lockwood,C.J. & Kuczynski,E. Markers of risk for preterm delivery. *J. Perinat. Med.* **27**, 5-20 (1999).
26. Schneider,H., Naiem,A., Malek,A. & Hanggi,W. [Etiologic classification of premature labor and its importance for prevention]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **54**, 12-19 (1994).
27. Saling,E., Brandt-Niebelschutz,S. & Schmitz,C. [Prevention of late abortion and high risk premature labor--measures suited for routine practice]. *Z. Geburtshilfe Perinatol.* **195**, 209-221 (1991).
28. Martius,J. [Are bacterial vaginal infections a danger in pregnancy?]. *Zentralbl Gynakol.* **112**, 329-330 (1990).
29. McGregor,J.A. & French,J.I. Preterm Birth: The Role of Infection and Inflammation. *Medscape. Womens Health.* **2**, 1 (1997).

30. Crowther,C.A. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD000110 (2001).
31. Sosa,C., Althabe,F., Belizan,J. & Bergel,E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD003581 (2004).
32. Saling,E. Perinatale Mortalität 1999. 2006.
Ref Type: Internet Communication
33. Monset-Couchard,M., de Bethmann,O. & Kastler,B. Mid- and long-term outcome of 166 premature infants weighing less than 1,000 g at birth, all small for gestational age. *Biol. Neonate.* **81**, 244-254 (2002).
34. Saigal,S., Rosenbaum,P., Hattersley,B. & Milner,R. Decreased disability rate among 3-year-old survivors weighing 501 to 1000 grams at birth and born to residents of a geographically defined region from 1981 to 1984 compared with 1977 to 1980. *J. Pediatr.* **114**, 839-846 (1989).
35. Monset-Couchard,M., de Bethmann,O. & Kastler,B. Mid- and long-term outcome of 89 premature infants weighing less than 1,000 g at birth, all appropriate for gestational age. *Biol. Neonate.* **70**, 328-338 (1996).
36. Hack,M. *et al.* School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N. Engl. J. Med.* **331**, 753-759 (1994).
37. Stjernqvist,K. & Svenningsen,N.W. Extremely low-birth-weight infants less than 901 g: development and behaviour after 4 years of life. *Acta Paediatr.* **84**, 500-506 (1995).
38. Wood,N.S. *et al.* The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* **90**, F134-F140 (2005).
39. Marlow,N., Wolke,D., Bracewell,M.A. & Samara,M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N. Engl. J. Med.* **352**, 9-19 (2005).
40. Vohr,B.R. & Allen,M. Extreme prematurity--the continuing dilemma. *N. Engl. J. Med.* **352**, 71-72 (2005).
41. Helmer,H., Schleussner,E. & Husslein P. Kosten-Nutzen-Relation der tokolytischen Therapie unter DRG-Gesichtspunkten. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **64**, (2004).
42. Slattery,M.M. & Morrison,J.J. Preterm delivery. *Lancet.* **360**, 1489-1497 (2002).
43. Melin,P. Oxytocin antagonists in preterm labour and delivery. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* **7**, 577-600 (1993).

44. Melin,P., Trojnar,J., Johansson,B., Vilhardt,H. & Akerlund,M. Synthetic antagonists of the myometrial response to vasopressin and oxytocin. *J. Endocrinol.* **111**, 125-131 (1986).
45. Goodwin,T.M. *et al.* Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am. J. Perinatol.* **13**, 143-146 (1996).
46. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *BJOG.* **108**, 133-142 (2001).
47. Tsatsaris,V., Carbonne,B. & Cabrol,D. Atosiban for preterm labour. *Drugs.* **64**, 375-382 (2004).
48. Lamont,R.F. *et al.* The quality of nifedipine studies used to assess tocolytic efficacy: a systematic review. *J. Perinat. Med.* **33**, 287-295 (2005).
49. Beattie,R.B. *et al.* Emerging issues over the choice of nifedipine, beta-agonists and atosiban for tocolysis in spontaneous preterm labour--a proposed systematic review by the International Preterm Labour Council. *J. Obstet. Gynaecol.* **24**, 213-215 (2004).
50. Childress,C.H. & Katz,V.L. Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology. *Obstet. Gynecol.* **83**, 616-624 (1994).
51. Coomarasamy,A., Knox,E.M., Gee,H., Song,F. & Khan,K.S. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG.* **110**, 1045-1049 (2003).
52. Economy,K.E. & Abuhamad,A.Z. Calcium channel blockers as tocolytics. *Semin. Perinatol.* **25**, 264-271 (2001).
53. Ferguson,J.E., Dyson,D.C., Holbrook,R.H., Jr., Schutz,T. & Stevenson,D.K. Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **161**, 788-795 (1989).
54. Hodges,R., Barkehall-Thomas,A. & Tippet,C. Maternal hypoxia associated with nifedipine for threatened preterm labour. *BJOG.* **111**, 380-381 (2004).
55. Ingemarsson,I. & Lamont,R.F. An update on the controversies of tocolytic therapy for the prevention of preterm birth. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **82**, 1-9 (2003).
56. Lamont,R.F. Reply to article by King *et al.* *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* **44**, 275-276 (2004).
57. Oei,S.G., Mol,B.W., de Kleine,M.J. & Brolmann,H.A. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor; a meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **78**, 783-788 (1999).

58. Oei,S.G., Oei,S.K. & Brolmann,H.A. Myocardial infarction during nifedipine therapy for preterm labor. *N. Engl. J. Med.* **340**, 154 (1999).
59. Papatsonis,D.N., Carbonne,B., Dekker,G.A., King,J.F. & Flenady,V.J. Update on the controversies of tocolytic therapy for the prevention of preterm birth. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **83**, 414 (2004).
60. Tsatsaris,V., Papatsonis,D., Goffinet,F., Dekker,G. & Carbonne,B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* **97**, 840-847 (2001).
61. Vaast,P. *et al.* Acute pulmonary oedema during nicardipine therapy for premature labour; Report of five cases. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **113**, 98-99 (2004).
62. van Veen,A.J., Pelinck,M.J., van Pampus,M.G. & Erwich,J.J. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *BJOG.* **112**, 509-510 (2005).
63. King,J.F., Flenady,V.J., Papatsonis,D.N., Dekker,G.A. & Carbonne,B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD002255 (2003).
64. Klam,S.L. & Leduc,L. Management options for preterm labour in Canada. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* **26**, 339-345 (2004).
65. Clive,D.M. & Stoff,J.S. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* **310**, 563-572 (1984).
66. Doret,M. *et al.* In vitro study of tocolytic effect of rofecoxib, a specific cyclooxygenase 2 inhibitor. Comparison and combination with other tocolytic agents. *BJOG.* **109**, 983-988 (2002).
67. Doyle,N.M., Gardner,M.O., Wells,L., Qualls,C. & Papile,L.A. Outcome of very low birth weight infants exposed to antenatal indomethacin for tocolysis. *J. Perinatol.* **25**, 336-340 (2005).
68. Dudley,D.K. & Hardie,M.J. Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **151**, 181-184 (1985).
69. Gordon,M.C. & Samuels,P. Indomethacin. *Clin. Obstet. Gynecol.* **38**, 697-705 (1995).
70. Groom,K.M., Shennan,A.H., Jones,B.A., Seed,P. & Bennett,P.R. TOCOX--a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of rofecoxib (a COX-2-specific prostaglandin inhibitor) for the prevention of preterm delivery in women at high risk. *BJOG.* **112**, 725-730 (2005).
71. Gross,G. *et al.* Inhibition of cyclooxygenase-2 prevents inflammation-mediated preterm labor in the mouse. *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp Physiol.* **278**, R1415-R1423 (2000).

72. Hammerman, C. *et al.* Indomethacin tocolysis increases postnatal patent ductus arteriosus severity. *Pediatrics*. **102**, E56 (1998).
73. Hendricks, S.K., Smith, J.R., Moore, D.E. & Brown, Z.A. Oligohydramnios associated with prostaglandin synthetase inhibitors in preterm labour. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **97**, 312-316 (1990).
74. Holmes, R.P. & Stone, P.R. Severe oligohydramnios induced by cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide. *Obstet. Gynecol.* **96**, 810-811 (2000).
75. King, J., Flenady, V., Cole, S. & Thornton, S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD001992 (2005).
76. Locatelli, A., Vergani, P., Bellini, P., Strobelt, N. & Ghidini, A. Can a cyclo-oxygenase type-2 selective tocolytic agent avoid the fetal side effects of indomethacin? *BJOG*. **108**, 325-326 (2001).
77. Loe, S.M., Sanchez-Ramos, L. & Kaunitz, A.M. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* **106**, 173-179 (2005).
78. Major, C.A., Lewis, D.F., Harding, J.A., Porto, M.A. & Garite, T.J. Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **170**, 102-106 (1994).
79. McWhorter, J., Carlan, S.J., OLeary, T.D., Richichi, K. & O'Brien, W.F. Rofecoxib versus magnesium sulfate to arrest preterm labor: a randomized trial. *Obstet. Gynecol.* **103**, 923-930 (2004).
80. Moise, K.J., Jr. *et al.* Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N. Engl. J. Med.* **319**, 327-331 (1988).
81. Moise, K.J., Jr. Indomethacin therapy in the treatment of symptomatic polyhydramnios. *Clin. Obstet. Gynecol.* **34**, 310-318 (1991).
82. Moise, K.J., Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **168**, 1350-1353 (1993).
83. Niebyl, J.R. & Witter, F.R. Neonatal outcome after indomethacin treatment for preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **155**, 747-749 (1986).
84. Niebyl, J.R. *et al.* The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **136**, 1014-1019 (1980).
85. Norton, M.E., Merrill, J., Cooper, B.A., Kuller, J.A. & Clyman, R.I. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N. Engl. J. Med.* **329**, 1602-1607 (1993).
86. Panter, K.R. *et al.* The effect of indomethacin tocolysis in preterm labour on perinatal outcome: a randomised placebo-controlled trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **106**, 467-473 (1999).

87. Respondek, M., Weil, S.R. & Huhta, J.C. Fetal echocardiography during indomethacin treatment. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **5**, 86-89 (1995).
88. Sadovsky, Y. *et al.* Effective diminution of amniotic prostaglandin production by selective inhibitors of cyclooxygenase type 2. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **182**, 370-376 (2000).
89. Sawdy, R., Slater, D., Fisk, N., Edmonds, D.K. & Bennett, P. Use of a cyclooxygenase type-2-selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. *Lancet.* **350**, 265-266 (1997).
90. Sawdy, R.J., Lye, S., Fisk, N.M. & Bennett, P.R. A double-blind randomized study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **188**, 1046-1051 (2003).
91. Shah, A.A. *et al.* Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut.* **48**, 339-346 (2001).
92. Slattery, M.M., Friel, A.M., Healy, D.G. & Morrison, J.J. Uterine relaxant effects of cyclooxygenase-2 inhibitors in vitro. *Obstet. Gynecol.* **98**, 563-569 (2001).
93. Souter, D. *et al.* Antenatal indomethacin--adverse fetal effects confirmed. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* **38**, 11-16 (1998).
94. Stika, C.S. *et al.* A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **187**, 653-660 (2002).
95. Van, d.V., I & Moise, K.J., Jr. Prostaglandin synthetase inhibitors in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* **48**, 493-502 (1993).
96. Vermillion, S.T., Scardo, J.A., Lashus, A.G. & Wiles, H.B. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **177**, 256-259 (1997).
97. Zuckerman, H., Shalev, E., Gilad, G. & Katzuni, E. Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. Part I. *J. Perinat. Med.* **12**, 19-23 (1984).
98. Zuckerman, H., Shalev, E., Gilad, G. & Katzuni, E. Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. Part II double-blind study. *J. Perinat. Med.* **12**, 25-29 (1984).
99. Goldenberg, R.L., Davis, R.O. & Baker, R.C. Indomethacin-induced oligohydramnios. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **160**, 1196-1197 (1989).
100. Bisits, A. *et al.* The Randomized Nitric Oxide Tocolysis Trial (RNOTT) for the treatment of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **191**, 683-690 (2004).
101. Black, R.S., Lees, C., Thompson, C., Pickles, A. & Campbell, S. Maternal and fetal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate and intravenous ritodrine. *Obstet. Gynecol.* **94**, 572-576 (1999).

102. Duckitt,K. & Thornton,S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD002860 (2002).
103. El Sayed,Y.Y. *et al.* Randomized comparison of intravenous nitroglycerin and subcutaneous terbutaline for external cephalic version under tocolysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **191**, 2051-2055 (2004).
104. Kahler,C., Schleussner,E., Moller,A. & Seewald,H.J. Nitric oxide donors: effects on fetoplacental blood flow. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **115**, 10-14 (2004).
105. Lees,C.C. *et al.* Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study. GTN Preterm Labour Investigation Group. *Obstet. Gynecol.* **94**, 403-408 (1999).
106. Schleussner,E. *et al.* Maternal and fetal side effects of tocolysis using transdermal nitroglycerin or intravenous fenoterol combined with magnesium sulfate. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **106**, 14-19 (2003).
107. Smith,G.N., Walker,M.C. & McGrath,M.J. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **106**, 736-739 (1999).
108. Yallampalli,C., Dong,Y.L., Gangula,P.R. & Fang,L. Role and regulation of nitric oxide in the uterus during pregnancy and parturition. *J. Soc. Gynecol. Investig.* **5**, 58-67 (1998).
109. Bisits,A. *et al.* Corticotropin-releasing hormone: a biochemical predictor of preterm delivery in a pilot randomized trial of the treatment of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **178**, 862-866 (1998).
110. Mittendorf,R. *et al.* Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **186**, 1111-1118 (2002).
111. Scudiero,R. *et al.* Perinatal death and tocolytic magnesium sulfate. *Obstet. Gynecol.* **96**, 178-182 (2000).
112. Jeyabalan,A. & Caritis,S.N. Pharmacologic inhibition of preterm labor. *Clin. Obstet. Gynecol.* **45**, 99-113 (2002).
113. Crowther,C.A., Hiller,J.E. & Doyle,L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD001060 (2002).
114. Spatling,L., Fallenstein,F., Schneider,H. & Dancis,J. Bolus tocolysis: treatment of preterm labor with pulsatile administration of a beta-adrenergic agonist. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **160**, 713-717 (1989).
115. Herzog,S. *et al.* Pulsatile vs. continuous parenteral tocolysis: comparison of side effects. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **85**, 199-204 (1999).

116. Caritis,S.N., Chiao,J.P. & Kridgen,P. Comparison of pulsatile and continuous ritodrine administration: effects on uterine contractility and beta-adrenergic receptor cascade. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **164**, 1005-1011 (1991).
117. Perry,K.G., Jr. *et al.* Incidence of adverse cardiopulmonary effects with low-dose continuous terbutaline infusion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **173**, 1273-1277 (1995).
118. Afschar,P., Scholl,W., Bader,A., Bauer,M. & Winter,R. A prospective randomised trial of atosiban versus hexoprenaline for acute tocolysis and intrauterine resuscitation. *BJOG.* **111**, 316-318 (2004).
119. Moutquin,J.M. *et al.* Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **182**, 1191-1199 (2000).
120. Papatsonis,D., Flenady,V., Cole,S. & Liley,H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* **%20**; CD004452 (2005).
121. Romero,R. *et al.* An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **182**, 1173-1183 (2000).
122. Jung H & Lamberti G. (Thieme, Stuttgart,1982).
123. Shim,J.Y. *et al.* Multicentre, parallel group, randomised, single-blind study of the safety and efficacy of atosiban versus ritodrine in the treatment of acute preterm labour in Korean women. *BJOG.* **113**, 1228-1234 (2006).
124. The European Atosiban Study Group. The oxytocin antagonist atosiban versus the beta-agonist terbutaline in the treatment of preterm labor. A randomized, double-blind, controlled study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **80**, 413-422 (2001).
125. Valenzuela,G.J. *et al.* Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **182**, 1184-1190 (2000).
126. Goodwin,T.M. *et al.* The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **170**, 474-478 (1994).
127. Goodwin,T.M., Valenzuela,G.J., Silver,H. & Creasy,G. Dose ranging study of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labor. Atosiban Study Group. *Obstet. Gynecol.* **88**, 331-336 (1996).
128. French / Australian Atosiban Investigators Group. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **98**, 177-185 (2001).
129. Martius J & Rath W 1998. Praxis der Frauenheilkunde Band 3: Geburtshilfe und Perinatologie. Thieme

130. Persönliche Mitteilung von Prof. Dr. W. Rath

131. <http://icd.web.med.uni-muenchen.de/texte/5.icd10.r.html>

132. www.saling-institut.de

10 Veröffentlichungen

Abstracts

Nonnenmacher A, Hopp H, Dudenhausen J 2006.

Effektivität der Kurzeittokolyse mit Atosiban vs. Intervall-Applikation von Fenoterol
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2006;67: S1-S200

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Erklärung

„Ich, Andreas Nonnenmacher, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen von Atosiban versus Fenoterol-Intervalltokolyse“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

02.01.2008

Andreas Nonnenmacher