

Zum Thema

Gynäkologie 2006 · 39:299–310
 DOI 10.1007/s00129-006-1813-6
 Online publiziert: 24. März 2006
 © Springer Medizin Verlag 2006

Redaktion

K. Vetter, Berlin

Die Frühgeburtlichkeit ist der Hauptgrund der perinatalen Mortalität und auch der schweren Morbidität. In den meisten westlichen europäischen Ländern beträgt die Frühgeburtlichkeit zwischen 7 und 8%, deutlich höhere Raten werden aus den USA mit bis zu 12% berichtet. Es kann beobachtet werden, dass die Frühgeburtlichkeit weltweit nicht abnimmt, sondern eher ansteigt. – Anders die perinatale Mortalität, sie konnte insgesamt drastisch vermindert werden. Der bayerischen Perinatalerhebung zufolge nahm sie in Bayern im Zeitraum von 1979–2004 von 11 auf 4,8% ab. Dies ist allerdings vor allem den Fortschritten der Neonatologie zu verdanken und weniger geburtshilflichen Interventionen. Umfangreiche Bemühungen um die Problematik der nichtiatrogenen Frühgeburt haben zur Entwicklung einer Reihe von therapeutischen Ansätzen geführt, auf die im Folgenden eingegangen werden soll.

Ätiologie

Die Ursachen der Frühgeburt sind vielfältig (■ **Abb. 1**). In etwa 30–40% muss die Schwangerschaft aufgrund einer maternalen oder fetalen Gefährdung (z. B. Präeklampsie, fetale Wachstumsretardierung, Blutung bei Placenta praevia), also aus medizinischen Gründen beendet werden. Auf diese Ursachen soll hier nicht eingegangen werden.

Bei den übrigen 60–70% kommt es aufgrund eines vorzeitigen Blasensprungs, einer aufsteigenden Infektion, eines überdehnten Uterus (z. B. aufgrund von Mehrlingen oder Hydramnion) oder auch idiopathisch zu vorzeitigen Wehen. Die Entscheidung, einen Versuch zur Abwendung einer drohenden Frühgeburt zu unternehmen, muss immer individuell erfolgen. Dabei sollten die Schwangere bzw.

E. Beinder

Department Frauenheilkunde, Universitätsspital Zürich, Schweiz

Drohende Frühgeburt

die Eltern und ggf. Neonatologen einbezogen werden.

Im Einzelnen können folgende ätiologische/pathogenetische Kategorien unterschieden werden:

- Infektion: systemisch, ascendierend oder als Chorioamnionitis,
- fetale Ursachen wie Fehlbildungen mit Hydramnion und Mehrlinge,
- Uterusanomalien: Myome, Uterusfehlbildungen, Zervixinsuffizienz,
- idiopathisch,
- Plazentalokalisations- und -haftungsstörungen: Placenta praevia, Plazentandrandblutung und Plazentalösung,
- Störungen der Plazentation und der Entwicklung der Plazenta mit konsekutiver Plazentainsuffizienz und
- mütterliche Ursachen (Präeklampsie, andere Erkrankungen in der Schwangerschaft).

Auf die ersten fünf Kategorien soll eingegangen werden. Klinisch äußern sich diese als Blasensprung, vorzeitige Wehentätigkeit, vaginale Blutung, Zervixöffnung oder als mütterliche Beschwerden aufgrund des überdehnten Uterus.

Früher vorzeitiger Blasensprung

Ein früher vorzeitiger Blasensprung [vor der abgeschlossenen 37. Schwanger-

schaftswoche (SSW), PPROM “preterm premature rupture of membranes“] tritt in etwa 5% aller Schwangerschaften auf. Die sofortige Entbindung ist immer der prognostisch beste Weg für die Mutter, da hiermit die Gefahr infektiöser Komplikationen minimiert wird. Das Vorgehen bei PPROM muss sich deshalb immer an der Frage orientieren, ob die Risiken des konservativen Vorgehens [intrauterine Infektion (13–60%), Plazentalösung (4–12%), Nabelschnurvorfal (1–2%, abhängig von der fetalen Lage)] die Risiken der Frühgeburtlichkeit aufwiegen. Derzeit bestehen folgende Empfehlungen:

- Nach der abgeschlossenen 34. SSW sollte die Geburt eingeleitet werden.
- Vor 32 (evtl. 34) SSW kann unter engmaschiger Kontrolle von Mutter und Kind abgewartet werden, sofern die stationäre Beobachtung in einem entsprechend ausgestatteten Perinatalzentrum erfolgt und eine manifeste intrauterine Infektion, ein fortgeschrittener Geburtsbefund, eine vaginale Blutung oder eine fetale Gefahr anhand von Kardiotokographie (CTG) und Ultraschall und eine genitale Herpesinfektion oder HIV-Erkrankung der Mutter ausgeschlossen sind.

Das Vorgehen besteht im Einzelnen aus:

- Sicherung des Blasensprungs,

Tab. 1 Differenzialdiagnose der Blutung vor der Geburt

Symptome	Vorzeitige Plazentalösung	Placenta praevia	Insertio velamentosa	Uterusruptur
Schmerzen	++	0	0	++ (manchmal stille Ruptur)
Hyperfrequente Kontraktionen				
Harter Uterus				
Beginn mit Blasensprung	0	0	++	0
Schocksymptomatik der Mutter	+++	0–++	0	++ (Ausnahmen möglich)

0 nicht vorhanden, + bisweilen vorhanden, ++ regelmäßig vorhanden.

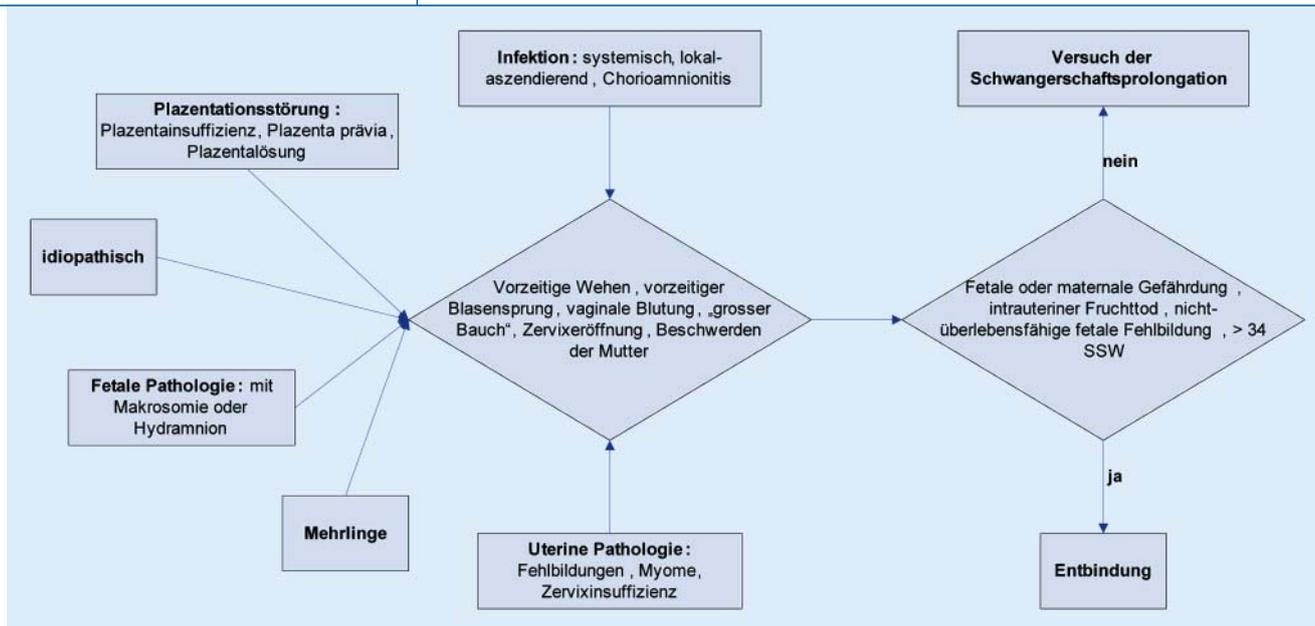


Abb. 1 ▲ Ursachen von vorzeitiger Wehentätigkeit und therapeutisches Vorgehen

- Ausschluss eines Amnioninfektions-syndromes (AIS):
Temperatur >38°C, mütterliche Tachykardie (>100–120 Spm), fetale Tachykardie (>160 Spm), druck-schmerzhafter Uterus, zunehmende Wehentätigkeit, übel riechendes Fruchtwasser, Leukozytose (>20.000/µl), CRP-Erhöhung (einmaliger Wert >40 mg/l, bzw. zwei Werte im Ab-stand von 24 h >20 mg/l) sind charak-teristische Zeichen,
- keine digital vaginale oder rektale Un-ter-suchung, da dies die Latenzzeit bis zur Geburt nachweislich verkürzt,
- Zervix- und Vaginalabstrich zum Ausschluss einer pathologischen Keimb-siedlung, ggf. antibiotische Behandlung nach Antibiogramm,
- Eine prophylaktische Antibiose sollte bei PPROM immer erfolgen [13], ggf. zusätzlich nach Antibiogramm.
- Vor der 32. (evtl. 34.) SSW Durchfüh-rung der Lungenreifeinduktion mit Betamethason [24],
- Überwachung des Fetus mit CTG und Ultraschalluntersuchungen.

Vaginale Blutungen

Blutungen (■ Tab. 1) treten in bis zu 3% der Schwangerschaften auf und sind immer Anzeichen einer drohenden oder bereits bestehenden Gefahr für Mutter und

Kind. Sie bedürfen der sofortigen diffe-renzialdiagnostischen Abklärung.

Vorzeitige Plazentalösung (Abruptio placentae)

Eine vorzeitige Plazentalösung tritt bei 0,4–1,3% aller Geburten auf und ist somit für bis zu 30% aller prä- und intrapartalen Blutungen verantwortlich.

Management. Bei schwerem Krankheits-bild der Mutter sind die schnelle Entbin-dung durch Sectio caesarea, die Schock-prophylaxe bzw. -bekämpfung sowie die Therapie der Blutung und der Gerin-nungsstörung oberste Ziele.

Bei nur geringer randständiger Lösung der Plazenta (Plazentarandblutung oder Randsinusblutung) und noch erheblicher Frühgeburtlichkeit und fehlenden mütter-lichen Symptomen kann unter stationärer Beobachtung abgewartet werden. Die In-dikation zur Tokolyse muss allerdings sehr zurückhaltend gestellt werden und ist nur in Einzelfällen zu vertreten. Die peri-natale Mortalität bei vorzeitiger Plazenta-lösung beträgt 20%. Auch die Mutter ist in einzelnen schweren Fällen vital gefäh-der. Die Wiederholungsrate in einer fol-genden Schwangerschaft wird mit 5–15% angenommen.

Placenta-praevia-Blutung

Die Häufigkeit beträgt 0,25–0,5%. Die Di-agnose einer Placenta praevia kann erst

nach der 24. SSW zuverlässig gestellt wer-den, da vorher häufig Plazentaareale über dem inneren Muttermund beobachtet werden, die später nicht mehr nachweis-bar sind (Hochwandern der Plazenta).

Management. Die Indikation zur Ent-bindung ist gegeben, wenn die Schwan-gerschaft älter ist als 34 SSW oder – unab-hängig vom Schwangerschaftsalter – wenn die Blutung lebensbedrohlich für die Mut-ter ist oder wenn bei extrauterin lebensfä-higem Feten Zeichen der drohenden fetalen Asphyxie im CTG auftreten.

Vor der 34. SSW kann ein konserva-tives Vorgehen angestrebt werden, wenn die Blutung spontan aufhört oder nur ge-ring ist. Die Patientin wird dann stationär überwacht und behandelt. Dies umfasst:

- Verabreichung einer niedrig dosier-ten Tokolyse, um den Uterus weitge-hend ruhigzustellen. Es besteht kei-ne Einigkeit in der Frage, ob die To-kolyse nach 48 Stunden wieder been-det werden soll oder ob eine Dauerto-kolyse durchgeführt werden soll. Evi-denzbasierte Daten, die den Nutzen einer Dauertokolyse belegen könnten, fehlen
- Verabreichung von Anti-D-Immuno-globulin bei allen Rhesus-negativen Frauen, um eine Sensibilisierung mit Rhesus-positivem fetalen Blut zu ver-hindern

- Ständige Verfügbarkeit von Blutkonserven
- Tägliche CTG-Kontrolle, regelmäßige Beurteilung des kindlichen Wachstums und der Fruchtwassermenge, Dopplersonographie, u.a. mit dem Versuch, eine Placenta accreta oder increta auszuschließen.

Uterusruptur

Bei nicht voroperiertem Uterus sind Uterusrupturen extrem selten. Uterusrupturen werden nach Sectio mit isthmischem Querschnitt in 0,25%, nach korporalem Längsschnitt (klassische Schnittführung) in 3–4% unter der Geburt beobachtet. Die Rate an Uterusrupturen ist nach Enukleation transmuraler Myome mit Eröffnung des Uteruscavums (vor allem nach laparoskopischer Operation) und nach Operationen wegen uteriner Fehlbildungen (z. B. Strassmann-Operation) hoch. Die Uterusrupturgefahr bei Zustand nach Sectio mit isthmischem Querschnitt hängt auch davon ab, ob die Wehentätigkeit spontan eintritt (Risiko 0,52%) oder ob sie mit Oxytozin (0,77%) oder mit Prostaglandinen (2,45%) eingeleitet wird [20].

Management. Eine drohende Ruptur erfordert die sofortige Tokolyse und Durchführung einer Sectio caesarea. Bei eingetretener Ruptur oder Verdacht auf Uterusruptur ist eine sofortige Laparotomie notwendig, auch wenn der Fetus bereits verstorben ist, um die Blutung zu stillen und damit das Leben der Mutter zu retten. Bei kompletter Ruptur wird in der Regel die Hysterektomie durchgeführt, in besonderen Situationen (vor allem bei Narbenruptur) kann die alte Narbe ausgeschnitten und die Rupturstelle unter Erhalt des Uterus übernäht werden.

Mehrlingsschwangerschaften

Das am schwersten wiegende Risiko bei Mehrlingsschwangerschaften ist die Frühgeburtlichkeit. Das relative Risiko ist bei Zwillingen um den Faktor 5,4 gegenüber Einlingen erhöht. Bei höhergradigen Mehrlingen beträgt die Frühgeburtenrate annähernd 100% [3]. Interessanterweise zeigen verschiedene Untersuchungen, dass die Frühgeburtenrate bei Mehrlin-

Zusammenfassung · Abstract

Gynäkologe 2006 · 39:299–310 DOI 10.1007/s00129-006-1813-6
© Springer Medizin Verlag 2006

E. Beinder

Drohende Frühgeburt

Zusammenfassung

Frühgeburten haben mit über 70% einen erheblichen Anteil an der perinatalen Sterblichkeit sowie an der Morbidität von Neugeborenen. Die Ursachen der nichtiatrogenen Frühgeburtlichkeit sind mannigfaltig und umfassen aufsteigende Infektionen, Mehrlingsschwangerschaften und Uterusfehlbildungen. Eine monokausale Therapie der drohenden Frühgeburtlichkeit kann es nicht geben. Es gibt auch kein Tokolytikum, das eindeutig die erste Wahl darstellt: Atosiban, Nifedipin, β -Mimetika und Indometacin sind vermutlich äquieffektiv. Atosiban ist nebenwirkungsarm, aber sehr teuer. Nifedipin ist für die Behandlung in der Schwangerschaft nicht zugelassen. β -Mimetika sind nebenwirkungsreich, es besteht allerdings die größte Erfahrung mit dieser Stoffgruppe für die Tokolyse. Nifedipin kann oral gegeben werden,

während Fenoterol und Atosiban parenteral verabreicht werden müssen, um tokolytisch wirksame Konzentrationen zu erreichen. Intravenöses Magnesiumsulfat und Indometacin sollten in der klinischen Routine nur in besonderen Situationen für die Tokolyse eingesetzt werden. Andere Maßnahmen, wie die Verabreichung von Gestagenen, sind noch unzureichend erforscht oder – wie die Notfallcerclage – nur in ausgewählten Einzelfällen wirksam. Es gibt keine Evidenz dafür, dass additive Maßnahmen wie absolute Bettruhe, Hydratation und Sedation die drohende Frühgeburtlichkeit verbessern, sie sind deshalb im Regelfall nicht angezeigt.

Schlüsselwörter

Vorzeitige Wehen · Tokolyse · Frühgeburt · Blasensprung · Mehrlinge

Threatening premature birth

Abstract

Preterm delivery contributes significantly to perinatal mortality and morbidity. Despite advances in obstetric care, the rate of such deliveries has increased over the past decade. The use of tocolysis, however, has only a minor impact on the prevention of preterm delivery because contractions do not necessarily induce delivery and prolongation of pregnancy is not desired in many cases for maternal or fetal reasons.

A clear first line tocolytic drug does not exist: nifedipine, atosiban, β -mimetics and indomethacin are equally effective. Atosiban has the lowest rate of maternal side effects but is expensive. According to the Cochrane Database, nifedipine is preferable to other tocolytics, however, it is not licensed for use in pregnancy. Most experience has been gained

with β -mimetics which have several side-effects. Magnesium and indomethacin should not be used for routine tocolysis. The effectiveness for magnesium has not been demonstrated in randomized trials, and both of these substances have severe side-effects for the mother and/or fetus. There is no evidence in the literature that bed rest, hydration or the use of sedative drugs improve the rate of premature delivery.

Keywords

Premature contractions · Tocolysis · Preterm delivery · Rupture of membranes · Multiple pregnancy



Abb. 2 ◀ Diskrepanz der di-chorialen Zwillinge nach der Entbindung in der 33. SSW: Geburtsgewicht 2000 und 900 g

gen im Lauf der Jahre angestiegen ist: in den USA beispielsweise stieg im Zeitraum 1995–1997 gegenüber dem Zeitraum 1981–1983 die Frühgeburtshäufigkeit von Zwillingen von 42 auf 54% an, während die allgemeine Frühgeburtlichkeit nur von 9,6 auf 11,1% anstieg [3]. Das durchschnittliche Entbindungsalter bei Zwillingen betrug nach einer Untersuchung von 2001 35,4, bei Drillings 32, bei Vierlingen 29,6 und bei Fünflingen 29,1 SSW [21]. Die Frühgeburtenrate bei Mehrlingen ist gegenüber Einlingen stark erhöht, aber das perinatale Outcome ist gegenüber Einlingen desselben Gestationsalters ähnlich [2]. Zur Frühgeburtlichkeit bei Mehrlingen tragen folgende Faktoren bei:

- Erhöhte Wahrscheinlichkeit einer intrauterinen Wachstumsretardierung eines oder mehrerer Feten mit der Folge einer iatrogenen Frühgeburt (▣ **Abb. 2**).
- Auftreten eines fetofetalen Transfusionssyndroms bei monochorialen Gemini: Zwischen 10 und 20% aller monochorialen Schwangerschaften entwickeln ein schweres fetofetales Transfusionssyndrom mit erhöhter perinataler Mortalität und/oder Frühgeburtlichkeit trotz therapeutischer Intervention (Amnionentlastung, Lasertherapie).
- Nabelschnurumschlingungen bei monoamnioten Zwillingen: Monoamniote Zwillinge sind zwar sehr selten (1 von 10.000 Schwangerschaften), aber die Gefahr von Nabelschnurumschlingungen beträgt etwa 70% und kann zum plötzlichen Tod beider Zwillinge oder zu pathologischen CTG-Befunden führen.

Die perinatale Mortalität monoamnioter Zwillinge wird mit 23% angegeben [28]. Um die Gefahr eines unvorhersehbaren intrauterinen Fruchttodes zu vermindern, wird in den meisten Perinatalzentren die Sectio caesarea mit abgeschlossener 32 bis 34 SSW durchgeführt. Es gibt aber auch Berichte, die dieses Vorgehen in Frage stellen, da Fruchttode bei monoamnioten Zwillingen vor 30 SSW häufig, danach aber selten sein sollen [4].

Bei drohender Frühgeburt und Mehrlingsschwangerschaft muss individuell abgewogen werden, ob eine Schwangerschaftsverlängerung für die Mutter subjektiv und objektiv zu tolerieren ist. Eine Tokolyse kann nach Ausschluss von Kontraindikationen angewendet werden, allerdings gibt es keine randomisiert kontrollierten Untersuchungen, die Tokolytika bei Mehrlingsschwangerschaften untersucht haben. Es ist zu beachten, dass die Gefahr von gravierenden mütterlichen Nebenwirkungen (z. B. Lungenödem) durch eine Tokolyse mit Sympathomimetika und wahrscheinlich auch Kalziumantagonisten bei gleichzeitiger Lungenreifeinduktion stark erhöht ist.

Fetale Fehlbildungen

Fetale Fehlbildungen gehen vor allem dann mit einer erhöhten Frühgeburtlichkeit einher, wenn sie zu einem Hydramnion führen. Dies ist dann der Fall, wenn eine Ösophagusatresie oder eine hohe Darmobstruktion bei Feten vorliegen, die das Schlucken bzw. die Resorption von Fruchtwasser unmöglich machen (▣ **Abb. 3**). Bei beginnenden Wehen ist in diesen Fällen die Fruchtwasserentlastung effektiver als die medikamentöse

Tokolyse. Selten kann auch ein fetaler Tumor (z. B. Riesen-Steißbeinteratome, fetaler Hydrops) zur Frühgeburt aufgrund einer Überdehnung des Uterus führen.

Therapie

Gestagene

Nach einer aktuellen Metaanalyse reduziert die prophylaktische Verabreichung von Progestagenen und 17 α -Hydroxyprogesteroncaproat bei Schwangeren mit hohem Risiko die Frühgeburtlichkeit [31], während Untersuchungen zur Verwendung von Progestagenen bei symptomatischen Patientinnen bisher keinen Erfolg nachgewiesen haben [22].

Notfallcerclage

Als Notfallcerclage wird eine Cerclage bezeichnet, die im zweiten oder im frühen dritten Trimenon aufgrund einer bereits erfolgten Eröffnung der Zervix >4 cm oder eines Fruchtblasenprolapses durchgeführt wird. Es liegen zu dieser Frage nur zwei kleinere prospektive Studien (n=22, n=23) vor: sie zeigen eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaft um jeweils 4 Wochen gegenüber der Kontrollgruppe, die mit alleiniger Bettruhe behandelt wurden [1, 27]. Dies weist darauf hin, dass durch die Notfallcerclage eine Verbesserung des perinatalen Outcomes in Einzelfällen erreicht werden kann. Aufgrund der unzureichenden Datenlage muss die Indikation zu einer Notfallcerclage allerdings immer individuell nach Ausschluss der Kontraindikationen gestellt werden.

Weitere Maßnahmen

Additive Maßnahmen wie absolute Bettruhe, Hydratation und Sedierung sind im Regelfall nicht angezeigt.

Antibiotika. Vorzeitige Wehentätigkeit, vor allem in frühen Schwangerschaftsstadien ist mit latenten Infektionen des oberen Genitaltraktes assoziiert. Es wurden deshalb zahlreiche Untersuchungen zur therapeutischen Verabreichung von Antibiotika bei vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase durchgeführt. Eine Cochrane-Metaanalyse von acht

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Übersicht der Charakteristika der gebräuchlichen Tokolytika							
	Zugelassen zur Tokolyse	Wirksamkeit gegenüber Placebo	Nebenwirkungen	Administration	Tages-therapie-kosten	Wirksamkeit gegenüber anderem Tokolytikum	Schwangerschaftsverlängerung von mindestens 2–7 Tagen nachgewiesen
β-Mimetika	Fenoterol (Partusisten®)	Nachgewiesen	+++	Intravenös	Mittel	Nachgewiesen	Ja
Atosiban	Atosiban (Tractocile®)	Nachgewiesen	+	Intravenös	Hoch	Nachgewiesen	Ja
Kalziumantagonisten	Nein	Nicht untersucht	+---+	Oral	Gering	Nachgewiesen	Ja (im indirekten Vergleich mit anderen Tokolytika)
Magnesium	Ja	Nicht nachgewiesen	+++	Intravenös	Mittel	Nicht nachgewiesen	Nein
Indometacin	Nein	Nachgewiesen	+ (Mutter) +++ (Fet)	Oral	Gering	Nachgewiesen	Ja
NO-Donatoren	Nein	Datenlage noch nicht ausreichend	+---+	Transdermal	Gering	Datenlage uneinheitlich	Datenlage nicht ausreichend

randomisierten, placebokontrollierten klinischen Untersuchungen zeigte keinen Unterschied bezüglich Schwangerschaftsverlängerung, Frühgeburtslichkeit, neonatalem RDS und Sepsis [15]. Dies wurde auch in einer späteren multizentrischen Untersuchung bestätigt [14]. Die routinemäßige Anwendung von Antibiotika bei erhaltener Fruchtblase aus dem alleinigen Grund der Prävention der Frühgeburt ist somit nicht indiziert.

Immobilisierung. Es liegen keine prospektiv randomisierten Untersuchungen zur Bedeutung der Bettruhe in der Prävention oder Therapie vorzeitiger Wehentätigkeit bei Einlingsschwangerschaften vor. Für Zwillingschwangerschaften konnte kein Benefit nachgewiesen werden. In der klinischen Erfahrung ist eine Reduktion körperlicher Aktivität bei erhöhtem Risiko für vorzeitige Wehentätigkeit oder bei eingetretener vorzeitiger Wehentätigkeit sinnvoll, es gibt aber keine Evidenz dafür, dass sie, vor allem wenn eine vollständige Immobilisierung eingehalten wird, die Frühgeburtslichkeit verringert.

Hydratation. Es gibt keine Evidenz, dass die intravenöse Hydratation die Frühgeburtslichkeit bei vorzeitiger Wehentätigkeit verringert. Bei Kombination der Hydratation mit der Lungenreifeinduktion des Feten und der Verabreichung kardiovaskulär wirksamer Tokolytika (v.a. β-Mimetika, Magnesiumsulfat und Kalziumantagonisten) besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines maternalen Lungenödems.

Sedierung. Ebenso gibt es keine Evidenz dafür, dass die Sedierung der Mutter bei vorzeitiger Wehentätigkeit die Schwangerschaft verlängern kann oder einen anderen Benefit für Mutter und Kind aufweist.

Medikamentöse Tokolyse

Tokolytika kommen nur bei vorzeitiger Wehentätigkeit ohne Zeichen einer fetalen Beeinträchtigung oder einer maternalen Gefahr in Frage. Dies ist nur für einen geringen Teil der Fälle drohender Frühgeburt der Fall, weswegen die Tokolyse als alleinige Methode nur einen geringen Einfluss auf die Verminderung der Frühgeburtslichkeit haben kann. Durch Tokolytika kommt es – im Vergleich zu Placebo – zu einer signifikanten Verlängerung der Schwangerschaft um 2–7 Tage, ohne dass dies nach der vorliegenden Datenlage einen Einfluss auf die perinatale Mortalität hat [9].

Eine Reihe verschiedener Medikamente werden derzeit zur Tokolyse eingesetzt:

- β-Mimetika (Partusisten®),
- Oxytozinrezeptor-Antagonisten (Tractocile®),
- Kalziumantagonisten,
- Magnesium,
- Prostaglandinsynthesehemmer und
- NO-Donatoren.

Diese Substanzen unterscheiden sich in Wirksamkeit, Applikationsform, Nebenwirkungsprofil und Kosten (■ Tab. 2, ■ Tab. 3).

Indikationen

Die frühgeburtsbedingte kindliche Morbidität und Mortalität ist bereits nach 34+0 SSW gering. Eine medikamentöse Tokolyse ist aufgrund der Nebenwirkungen für die Mutter und des ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses für den Feten nach 34+0 SSW in der Regel nicht mehr indiziert. Individuelle Ausnahmen (z. B. Verlegung in ein perinatologisches Zentrum bei zusätzlichen fetalen Problemen) können bestehen.

Der Haupteffekt der Tokolyse besteht in einer Verlängerung der Schwangerschaft um 2–7 Tage gegenüber Placebo. Somit ist die Einleitung einer medikamentösen Tokolyse vor 22–24+0 SSW in der Regel ebenfalls nicht indiziert. Auch hier gibt es individuelle Ausnahmen (z. B. perioperativ bei Cerclage; ■ Abb. 4).

Vorzeitige Wehen ohne Beeinflussung der Zervix werden häufig zu oft und zu lange medikamentös behandelt; dabei ist bekannt, dass 50–80% aller Fälle mit vorzeitigen Wehen nicht zur Frühgeburt führen und daher auch nicht einer medikamentösen Wehenhemmung bedürfen [12]. Einer Studie zufolge werden zwischen 50 und 70% der mit Placebo behandelten Schwangeren mit der klinischen Diagnose vorzeitige Wehentätigkeit, in Terminnähe entbunden [11].

- Die zzt. besten prädiktiven Marker für eine echte Progredienz vorzeitiger Wehen sind die Zervixverkürzung und ein positiver Fibronektintest im Vaginalsekret.

Tab. 3 Dosierungen gängiger Tokolytika

Fenoterol
– Intravenös über Perfusor/Infusomaten
– Bolustokolyse: Beginn: 3–5 µg alle 3 min
– Beginn: 2 µg/min. Steigerung um 0,8 µg alle 20 min (maximal 4 µg/min)
Tractocile®
– Intravenös über Perfusor/Infusomaten
– 6,75 mg über 1 min (Bolus)
– 18,00 mg/h über 3 h = 300 µg/min
– 6,00 mg/h über 15–45 h = 100 µg/min
Nifedipin
– Oral
– Cave: die optimale Dosis ist noch nicht eindeutig definiert
– 10 mg oral alle 20 min mit bis zu 4 Dosen (Aufsättigung), danach 20 mg oral alle 4–8 h
– Alternativ: nach Aufsättigung retardiertes Nifedipin (Nifedipin CR 30, 60) in 2 oder 3 Dosen; Höchstdosis 150 mg/die
Magnesium
– Intravenös über Perfusor/Infusomaten
– 4–6 g als Bolus über 15–30 min
– 1–2 (–3) g/h
Indometacin
– Oral/rektal
– Beginn: 50 mg, Fortsetzung: 25 mg alle 4–6 h
– Rektal: 100 mg, Fortsetzung oral: 25 mg alle 4–6 h
– Nicht länger als 48 h, nur bis 32 SSW
NO-Donatoren
– Transdermal
– Cave: die optimale Dosis ist noch nicht eindeutig definiert
– Bisher in Studien verwendete Dosierungen: 1–2 Pflaster mit 10 mg/die bis zu 1–2 Pflaster mit 50 mg/die

Eine medikamentöse Tokolyse sollte deshalb in der Regel nur erfolgen, wenn

- eine spontane vorzeitige Wehentätigkeit (schmerzhafte, palpable, länger als 30 s dauernde Kontraktionen, die häufiger als 3 pro 30 min sind) und eine funktionelle Zervixverkürzung zusammenreffen (▣ **Abb. 5**),
- und/oder eine Muttermundserweiterung nachweisbar ist,
- und/oder der Fibronektintest im Vaginalsekret positiv ist.

Im Einzelfall oder in Hochrisikosituationen (z. B. höhergradige Mehrlinge, Blutung bei Placenta praevia) muss von diesen Kriterien abgewichen werden und nach individueller klinischer Entscheidung bereits bei Nachweis von regelmä-

ßigen Kontraktionen eine Tokolyse eingeleitet werden.

Kontraindikationen

Wehentätigkeit muss in erster Linie als maternaler „rescue“ bei drohender Gefahr für Mutter und Kind angesehen werden. Dementsprechend sind folgende Kontraindikationen vor einer medikamentösen Tokolyse auszuschließen:

- intrauterine Infektion,
- nicht mit dem Leben zu vereinbarende Fehlbildung des Fetus oder intrauteriner Fruchttod,
- mütterliche Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung,
- kindliche Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung,
- Schwangerschaftsdauer >34 Wochen.

Wirkungen einzelner Tokolytika

Nach dem derzeitigen Wissensstand sind Atosiban, β -Mimetika, Nifedipin und Indometacin äquieffektiv in der Hemmung vorzeitiger Wehen.

β -Mimetika. β -Mimetika sind die am häufigsten verwendeten Medikamente zur Tokolyse. Sie binden an zellmembranständige β -adrenerge Rezeptoren. Eine Metaanalyse von King et al. 1998 [18] wies zwar die Effizienz von β -Mimetika hinsichtlich einer Prolongation der Schwangerschaft um 24–48 Stunden nach, nicht aber einen signifikanten Effekt auf die perinatale Mortalität

Atosiban. Atosiban ist ein kompetitiver, nichtselektiver Antagonist für Oxytocin und den Arginin-Vasopressin-Rezeptor, der oxytocininduzierte Kontraktionen unterdrückt. Romero et al. [20] zeigten in einer doppelt verblindeten, randomisierten Studie, dass Atosiban gegenüber Placebo bei vorzeitiger Wehentätigkeit signifikant effektiver ist in der Verlängerung der Schwangerschaft um 24 und 48 Stunden und um 7 Tage, eine Veränderung des perinatalen Outcomes war aber nicht nachweisbar. Moutquin et al. 2000 [23] wiesen in einer doppelt verblindeten randomisierten Studie nach, dass Atosiban und das β -Mimetikum Ritodrin äquieffektiv sind. Äquieffektivität von Atosiban und verschiedenen β -Mimetika wurde auch in einer internationalen Studie aufgezeigt [33].

Kalziumantagonisten. Kalziumantagonisten blockieren direkt den Influx von Kalziumionen durch die Zellmembran. In der Cochrane-Databse wurden 12 randomisiert kontrollierte Studien mit 1029 Frauen zur Beurteilung der Wirkung zugrunde gelegt [17]. Kalziumantagonisten wurden dabei vor allem im Vergleich zu β -Mimetika als günstig eingestuft.

Indometacin. Prostaglandinsynthesehemmer wie Indometacin inhibieren konstitutive und induzierbare COX(Zyklooxygenase)-Enzyme, die für die Synthese von Prostaglandinen verantwortlich sind. Drei Untersuchungen verglichen Indometacin mit β -Agonisten: Bei kleinen Untersuchungszahlen (insgesamt 209 eingeschlossene Patientinnen) wurden keine Unterschied in der tokolytischen Effizienz festgestellt [18].

Magnesium. Magnesium wirkt intrazellulär als Kalziumantagonist. Dies führt zur Blockade von kalziumabhängiger Phosphorylierung der Myosinkinase und resultiert in einer myometranen Relaxation. Interessanterweise gibt es keine gute wissenschaftliche Untersuchung, die eine Wirksamkeit von Magnesium nachweist. Die einzige randomisierte, kontrollierte Untersuchung (Magnesiumsulfat vs. physiologische NaCl-Lösung) erbrachte keinen Wirksamkeitsnachweis [5], auch in einer Cochrane-Review wird es als ineffektiv für die Verzögerung der Geburt oder die Verhinderung der vorzeitigen Geburt beschrieben [7].

Nitroglyzerin. Eine neuere und in Zukunft möglicherweise interessante Substanz ist Nitroglycerin. In der Cochrane-Analyse von 2003, die allerdings nur 5 der 10 bisher publizierten Studien einbezieht, wird trotz eines günstigeren Nebenwirkungsprofils der Einsatz von Nitroglycerin-Pflastern aufgrund einer noch unzureichenden Datenlage nicht zur Routineanwendung empfohlen [8].

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Tokolytika ist sehr unterschiedlich (▣ **Tab. 2**).

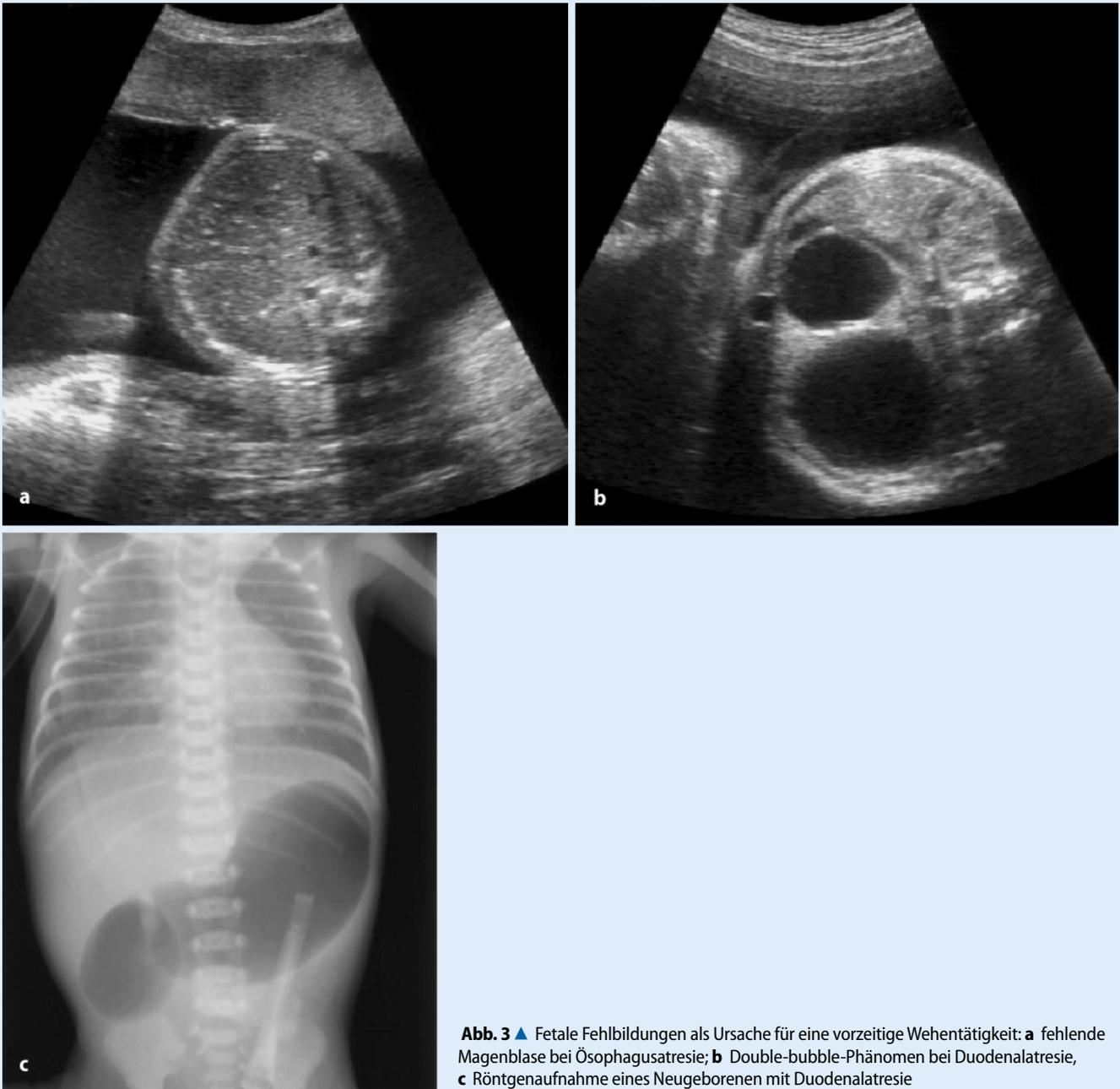


Abb. 3 ▲ Fetale Fehlbildungen als Ursache für eine vorzeitige Wehentätigkeit: **a** fehlende Magenblase bei Ösophagusatresie; **b** Double-bubble-Phänomen bei Duodenalatresie, **c** Röntgenaufnahme eines Neugeborenen mit Duodenalatresie

β-Mimetika. Häufige Nebenwirkungen für die Mutter umfassen Palpitationen (48%), Tremor (39%), Übelkeit (20%), Kopfschmerz (23%) und Thoraxschmerzen (10%). Schwere maternale Nebenwirkungen (v.a. Herzrhythmusstörungen und Lungenödem), die zu mütterlichen Todesfällen führten, sind beschrieben, wobei das Lungenödem in etwa 1:425 Fällen (nach manchen Berichten auch häufiger) auftritt [9]. Prädisponierende Faktoren sind Hydratation, gleichzeitige Präeklampsie oder Lungenreifeinduktion, Bluttransfusion, Mehrlingsschwangerschaften und mater-

nale Herzerkrankungen. Die Bolustokolyse mit Fenoterol ist eine nebenwirkungsärmere Alternative zur kontinuierlichen Infusion von Fenoterol [32].

Eine maternale Herzerkrankung, Hypertonie, Hyperthyreose und eine schwere Anämie sind Kontraindikationen für die Verabreichung von β-Mimetika. Bei Diabetes mellitus der Mutter besteht eine relative Kontraindikation.

Atosiban. Atosiban weist das günstigste Nebenwirkungsprofil aller Tokolytika auf. Nebenwirkungen für die Mutter umfassen

Palpitationen (2%), Tachykardie (6%), Hypotonie (3%), Übelkeit (12%), Erbrechen (7%) und Kopfschmerzen (10%; [33]). Schwere Nebenwirkungen wurden unter alleiniger Therapie mit Atosiban bisher nicht beschrieben. Fetale Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Das kindliche Follow-up aus zwei Studien, die Atosiban mit Placebo verglichen, zeigte im Alter von 24 Monaten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich mentalem, neurologischen und körperlichen Entwicklungsstatus. Als substanzspezifische Kon-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

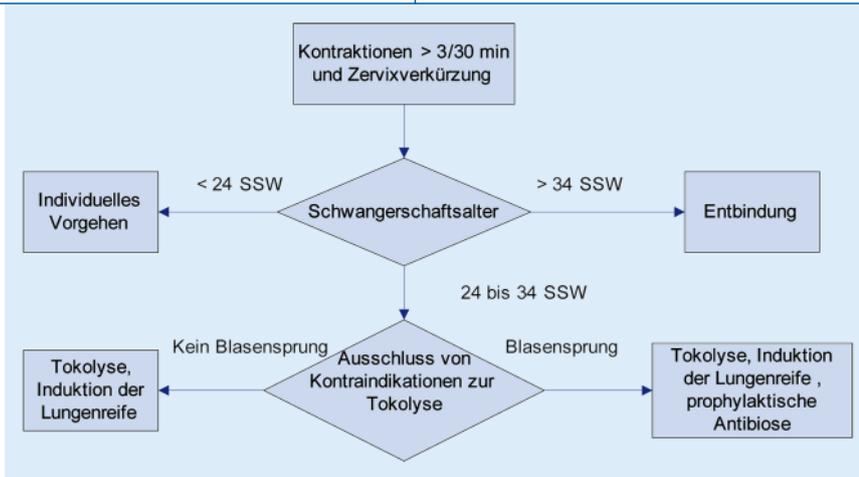


Abb. 4 ▲ Indikationsstellung zur Tokolyse

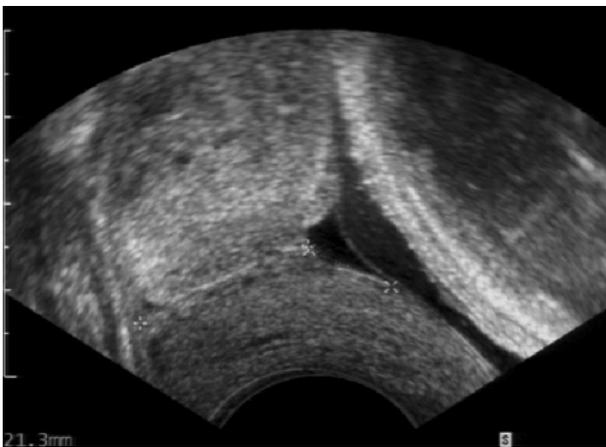


Abb. 5 ◀ Verkürzung der Zervix auf 21 mm

trainsindikation wird lediglich die bekannte Überempfindlichkeit eingestuft.

Kalziumantagonisten. Auch Kalziumantagonisten weisen in der Regel wenige Nebenwirkungen auf. Vor allem in Kombination mit anderen kreislaufwirksamen Tokolytika wurde aber in Einzelfällen auch von schweren maternalen und/oder fetalen Nebenwirkungen berichtet.

Substanzspezifische Kontraindikationen sind die Hypersensitivität auf dieses Medikament, linksventrikuläre Dysfunktion, kongestive Herzfehler und Hypotonie der Mutter. Bei Einleitung einer Tokolyse mit Nifedipin sind engmaschigen Kontrollen von Mutter und Feten erforderlich.

Magnesium. Magnesiumsulfat in hoher Dosierung hat Effekte an der neuromuskulären Endplatte, woraus eine Schwäche und Abgeschlagenheit der Patientin resultiert. Schwere Nebenwirkungen von Atemdepression bis zu mütterlichen Todesfällen bei hohen Serumspiegeln von

Magnesium sind beschrieben. Der Gebrauch von hochdosiertem Magnesiumsulfat zur Tokolyse ist mit einer erhöhten kindlichen Mortalität assoziiert [7].

Substanzspezifische Kontraindikationen sind die Myasthenia gravis und ein AV-Block. Renale Erkrankungen und der Zustand nach Myokardinfarkt sind relative Kontraindikationen.

Indometacin. Während maternale Nebenwirkungen von Indometacin bei Beachtung der Kontraindikationen und kurzer Behandlungsdauer gering sind, muss bei Anwendung über 48 Stunden mit fetalen Komplikationen gerechnet werden: persistierende fetale Anurie, renale mikrozystischen Läsionen und neonatale Todesfälle sind beschrieben. Die pränatale Konstriktion des Ductus arteriosus und eine Erhöhung des Risikos für eine nekrotisierende Enterokolitis sind weitere Komplikationen [25].

Substanzspezifische Kontraindikationen sind die Überempfindlichkeit gegen

den Wirkstoff, peptische Magen-Darm-Ulzera, medikamenteninduziertes Asthma, hämatologische, renale oder hepatische Dysfunktion.

Zulassung der Tokolytika

Atosiban wurde in Europa von der EMEA (European Agency for the Evaluation of Medical Products) als Tokolytikum zugelassen. Die Zulassung in Kanada und den USA wurde von der FDA (Food and Drug Administration) abgelehnt. Fenoterol ist nur in Deutschland zur Tokolyse zugelassen.

Für Nifedipin, NO-Donatoren und Indometacin wurde die Zulassung als Tokolytikum weltweit von den Herstellern nie beantragt. Diese Medikamente sind somit für die Tokolyse nicht zugelassen. Interessant ist, dass in der WHO-Liste der „essential medicines“ als einziges *Antioxyticum* der Wirkstoff Nifedipin aufgeführt ist.

Nicht zugelassene Tokolytika sollten nur nach individueller Abwägung und ausführlicher Information der Patientin und Einholen des Einverständnisses für die Anwendung außerhalb der Zulassung angewendet werden.

Dauertokolyse

Auch nach initialem Ansprechen auf die Tokolysetherapie haben viele Frauen weiterhin ein hohes Risiko für vorzeitige Wehentätigkeit. Für die Erhaltungstherapie mit Atosiban gibt es eine placebokontrollierte Untersuchung: bei der kontinuierlichen s.c.-Verabreichung dauerte es in der Verumgruppe 33 Tage, in der Placebogruppe 27 Tage bis zum Wiederauftreten von Wehen [34]. Für alle anderen Tokolytika gibt es keine Evidenz für den Nutzen einer Dauertokolyse.

Aufgrund dieser beschränkten Studienlage besteht derzeit keine Evidenz dafür, dass eine Dauertokolyse in der klinischen Routine effektiver ist als die kurzfristige Tokolyse über 48 Stunden. Eine Dauertokolyse sollte also nur in ausgewählten Einzelfällen (z. B. symptomatische Placenta praevia und frühes Schwangerschaftsalter) erfolgen.

Orale Tokolyse

Es existieren mehrere Untersuchungen, die die fehlende tokolytische Wirkung von

oral verabreichtem Magnesium nachweisen konnten [29]. Für oral verabreichte β -Mimetika wurden in randomisierten Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse gewonnen: Während eine prospektiv randomisierte, doppelt verblindete Untersuchung einen günstigen Effekt von oralem Ritodrin in einer Slow-release-Form nachwies [10], erbrachte die Mehrzahl der Untersuchungen keinen Vorteil [19]. Aus diesem Grund sollte heute eine orale Tokolyse mit Magnesium oder β -Mimetika nicht mehr erfolgen.

Nur für Nifedipin und Indometacin ist eine Wirksamkeit bei oraler Einnahme nachgewiesen, beide sind allerdings in Deutschland zur Tokolyse nicht zugelassen.

Kombination von Tokolytika

Auch unter Beachtung der substanzspezifischen Kontraindikationen sind bei alleiniger Anwendung von β -Mimetika, Nifedipin und Magnesiumsulfat in hoher Dosierung schwere mütterliche Nebenwirkungen beschrieben worden. Nifedipin kann schwere Komplikationen verursachen, wenn es in Kombination oder nach β -Mimetika und/oder hochdosiertem Magnesiumsulfat verabreicht wird [26, 35]. Pharmakokinetische wie pharmakodynamische Daten in der Schwangerschaft sind für die meisten zur Tokolyse verwendeten Substanzen unbekannt.

Die Kombination von Tokolytika ist ungenügend untersucht, Nebenwirkungen nach dem derzeitigen Wissen unabsehbar. Sie ist deshalb in der klinischen Routine nicht angezeigt, sondern speziellen Situationen (z. B. offene Fetalchirurgie) vorbehalten.

Additive Maßnahmen

Entsprechend den Indikationen zur Verlegung in ein perinatologisches Zentrum gemäß der Leitlinie „Antepartaler Transport von Risikoschwangeren“ (Nr. 024/001) der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin sollte der Zeitgewinn bis zur Entbindung zur Verlegung der Schwangeren in ein Perinatalzentrum genutzt werden.

In dieser Zeit sollte ein einzelner Zyklus Betamethason (2-mal 12 mg i.m. in Abstand von 24 h) verabreicht werden [6].

Fazit für die Praxis

Die Frühgeburtenrate steigt weltweit an. Dennoch hat die perinatale Mortalität aufgrund der Fortschritte in der Neonatologie drastisch abgenommen. Aufgrund der multifaktoriellen Ursachen der Frühgeburten ist eine monokausale Therapie nicht vorstellbar. Die medikamentöse Tokolyse kann die nichtiatrogene Frühgeburtenrate um 2–7 Tage gegenüber Placebo hinauszögern. Die Kontraindikationen der Tokolyse, allen voran das Amnioninfektionssyndrom, müssen beachtet werden. Atosiban ist nebenwirkungsarm, aber auch sehr teuer. Nifedipin ist für die Behandlung in der Schwangerschaft nicht zugelassen. β -Mimetika sind nebenwirkungsreich, es besteht allerdings die größte Erfahrung mit dieser Stoffgruppe zur Tokolyse. Weitere Maßnahmen zur Therapie der Frühgeburten sind nicht ausreichend wirksam (Bettruhe, Hydratation, Sedierung), noch ungenügend erforscht (Gestagene) oder nur bei einer kleinen Untergruppe anwendbar (Entlastung bei Hydramnion, Notfallcerclage). Antibiotika sind nicht tokolytisch wirksam, sollten allerdings immer prophylaktisch bei PPRM, aber nicht bei blander vorzeitiger Wehentätigkeit ohne Infektionszeichen angewendet werden.

Korrespondierender Autor

PD Dr. E. Beinder

Department Frauenheilkunde, Universitätsspital Frauenklinikstraße 10, 8091 Zürich, Schweiz
ernst.beinder@usz.ch

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, van Geijn HP (2003) Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 189: 907–911
2. Arlettaz R, Paraskevopoulos E, Bucher HU (2003) Triplets and quadruplets in Switzerland: comparison with singletons, and evolution over the last decade. *J Perinat Med* 31: 242–250

3. Blondel B, Kogan MD, Alexander GR et al. (2002) The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: in international study. *Am J Public Health* 92: 1323–1330
4. Carr SR, Aronson MP, Coustan DR (1990) Survival rates of monoamniotic twins do not decrease after 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 163: 719–722
5. Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ (1990) Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 163: 767–772
6. Crowley P (2000) Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD000065
7. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW (2004) Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour (Cochrane Review). *Cochrane Library*, Iss 1, John Wiley, Chichester
8. Duckitt K, Thornton S (2002) Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 CD002860
9. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A (1999) Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 94: 869–877
10. Hollebboom CA, Merkus JM, van Elferen LW, Keirse MJ (1996) Double-blind evaluation of ritodrine sustained release for oral maintenance of tocolysis after active preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 103: 702–705
11. Jeyabalan A, Caritis SN (2002) Pharmacologic inhibition of preterm labour. *Clin Obstet Gynecol* 45: 99–113
12. Keirse MJNC (1995) New perspectives for the effective treatment of preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 173: 618–628
13. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W (2001) Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE collaborative Group. Lancet* 357: 979–988
14. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W (2001) Broad spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: The ORACLE II randomised trial. *Lancet* 357: 989–994
15. King J, Flenady V (2000) Antibiotics for preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD000246
16. King JF, Grant A, Keirse MJ, Chalmers I (1998) Beta-mimetics in preterm labor: an overview of randomized, controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 95: 211–222
17. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbone B (2003) Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). *Cochrane Library*, Iss 4, John Wiley, Chichester
18. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S (2005) Cyclooxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD001992
19. Lewis R, Mercer BM, Salama M, Walsh MA, Sibai BM (1996) Oral terbutaline after parenteral tocolysis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 175: 834–837
20. Lydon-Rochelle M, Holt VR, Easterling TR, Martin DP et al. (2001) Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 345: 3–8
21. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ et al. (2003) Births: final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 52: 1–113
22. Meis PJ, Aleman A (2004) Progesterone treatment to prevent preterm birth. *Drugs* 64: 2463–2474

23. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H et al. (2000) Double-blind, randomized, and 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
24. NIH Consensus Development Panel (1995) Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 273: 413–418
25. Norton ME, Merill J, Cooper BA et al. (1993) Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 329:1602–1607
26. Oei SG, Oei SK, Brölmann HAM (1999) Myocardial infarctation during nifedipine therapy for preterm labor. *N Engl J Med* 340: 154–155
27. Olatunbosun OA, al-Nuaim L, Turnell RW (1995) Emergency cerclage compared with bed rest for advanced cervical dilatation in pregnancy. *Int Surg* 80: 170
28. Pijnenborg JM, Oei SG (1999). The monoamniotic twin: a riskful event. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 86: 51–53
29. Ricci JM, Hariharan S, Helfgott A et al. (1991) Oral tocolysis with magnesium chloride: a randomized controlled prospective clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 165: 603–610
30. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L et al. (2000) 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: 1191–1199
31. Sanchez-Ramos L, Kaunitz Am, Delke I (2005) Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 105: 273–279
32. Spätling L, Fallenstein F, Schneider H, Dancis J (1989) Bolus tocolysis: treatment of preterm labor with pulsatile administration of a beta-adrenergic agonist. *Am J Obstet Gynecol* 160: 713–717
33. The Worldwide Atosiban Versus Beta-agonists Study group (2001) Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 108: 133–142
34. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R et al. (2000) Maintenance treatment with the oxytocin antagonist atosiban. The atosiban PTL-098 study group. *Am J Obstet Gynecol* 182: 1184–1190
35. Van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, Erwich JJHM (2004) Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *Br J Obstet Gynaecol* 111: 1–2

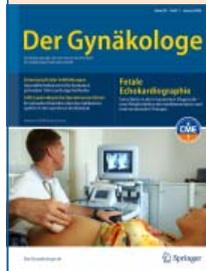
Der Gynäkologe bietet jeden Monat umfassende und aktuelle Beiträge zu interessanten Themenschwerpunkten aus allen Bereichen der Gynäkologen und Geburtshilfe.

Möchten Sie ein bereits erschienenes Heft nachbestellen? Die folgenden Ausgaben können Sie direkt bei unserm Kundenservice zum Preis von EUR 27,- beziehen:



2005

- 01/05 Fehlbildungen
- 02/05 Schwangerschaft und nicht gynäkologische Malignome
- 03/05 Onkoplastische Chirurgie
- 04/05 Update Gynäkologische Endokrinologie
- 05/05 Systemische Therapie des Mammakarzinoms
- 06/05 Kontroversen in der Geburtshilfe
- 07/05 Beschwerden in der Schwangerschaft
- 08/05 Die HIV-Patientin in Gynäkologie und Geburtshilfe
- 09/05 Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft
- 10/05 SLN in der Gynäkologie
- 11/05 Gynäkologische Endoskopie
- 12/05 Altersgynäkologie



2006 (Änderungen vorbehalten)

- 01/06 Fetale Echokardiographie
- 02/06 Targeted Therapy in der gynäkologischen Onkologie
- 03/06 Infektiologie/Impfungen
- 04/06 Update Pränatal- und Geburtsmedizin
- 05/06 Die alternde Frau in der gynäkologischen Praxis
- 06/06 Ovarialkarzinom: State of the art, Trends, Kontroversen (Teil 1)
- 07/06 Mammadiagnostik
- 08/06 Kongressheft
- 09/06 Kontrazeption
- 10/06 Ovarialkarzinom: State of the art, Trends, Kontroversen (Teil 2)
- 11/06 Risikoschwangerschaft
- 12/06 Adipositas

So erreichen Sie unseren Kundenservice:

Springer Medizin Verlag GmbH
Kundenservice Zeitschriften
Haberstraße 7

69126 Heidelberg
Tel. +49 6221 345-4303
Fax: +49 6221 345-4229
E-Mail: SDC-journals@springer.com

DerGynaekologe.de