

Management vorzeitiger Wehen: NO-Donoren als first-line
Tokolyse am Universitätsfrauenklinikum Jena (2002-2014)

Dissertation

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

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von: Teresa Kilian

geboren am 21.07.1990 in Sigmaringen

Gutachter

1. Prof. Dr. Ekkehard Schleußner, Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr. Hans Proquitée, Universitätsklinikum Jena
3. Prof. Dr. Irene Hösli, Universitätsspital Basel

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.09.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	3
2.1.	Frühgeburten	3
2.1.1.	Definition	3
2.1.2.	Epidemiologie	4
2.1.3.	Neonatale Mortalität und Morbidität.....	5
2.1.4.	Ätiologie.....	6
2.1.5.	Vorzeitige Wehen.....	8
2.1.5.1.	Wehen -Definition	8
2.1.5.2.	Pathogenese vorzeitiger Wehentätigkeit.....	8
2.1.6.	Diagnostik drohender Frühgeburt	12
2.2.	Therapie.....	13
2.3.	Tokolyse	14
2.3.1.	Physiologie der myometrialen Kontraktion des Uterus	15
2.3.2.	Physiologie der myometrialen Relaxation	16
2.3.3.	Tokolytika: Wirkweise und Wirksamkeit	18
2.3.3.1.	Betamimetika	18
2.3.3.2.	Kalziumkanal- Antagonisten	19
2.3.3.3.	Oxytozinantagonisten.....	19
2.3.3.4.	Prostaglandinsynthesehemmer	20
2.3.3.5.	Magnesiumsulfat	21
2.3.3.6.	NO-Donoren.....	21
2.3.3.6.1.	NO und NOS: Funktionen, Wirkweise und Anwendungsgebiete	21
2.3.3.6.2.	NO-Donoren als Tokolytika	22
2.3.3.6.3.	Weitere pharmakologische Anwendung von NO-Donoren in der Gynäkologie und Geburtshilfe	23
2.3.4.	Management vorzeitiger Wehen.....	24
3	Ziele der Arbeit.....	25
4	Methoden.....	27

4.1.	Studienablauf.....	27
4.1.1.	Patientenkollektiv.....	27
4.1.2.	Aufnahmediagnostik.....	28
4.1.2.1.	Untersuchungsmethoden.....	29
4.1.2.1.1.	Anamneseerhebung.....	29
4.1.2.1.2.	Kardiotokographie.....	29
4.1.2.1.3.	Vaginale pH-Wert Bestimmung.....	30
4.1.2.1.4.	Manuelle Palpation der Zervix uteri.....	30
4.1.2.1.5.	Spiegeleinstellung und Abstrichentnahme mit mikrobiologischer Untersuchung.....	31
4.1.2.1.6.	Vaginalsonografie.....	31
4.1.2.1.7.	Geburtshilflicher Ultraschall.....	32
4.1.2.1.8.	Laborchemische Untersuchungen.....	32
4.1.3.	Medikation.....	32
4.1.3.1.	Dosierung und Art der Anwendung von Nitroderm TTS®.....	32
4.1.3.2.	Kombinationstokolysen.....	32
4.1.3.3.	Begleitmedikation.....	33
4.1.3.3.1.	Glukokortikoide.....	33
4.1.3.3.2.	Antibiose.....	33
4.1.3.4.	Weitere Begleitmaßnahmen und Kontrollparameter.....	34
4.1.3.5.	Dauer der Tokolysetherapie.....	34
4.1.3.6.	Umsetzen oder Abbruch der Therapie.....	34
4.1.4.	Geburt und Neugeborene.....	35
4.1.4.1.	Geburt.....	35
4.1.4.2.	Neonatales Outcome.....	35
4.1.5.	Dokumentation.....	35
4.2.	Statistik.....	35
4.2.1.	Datenerfassung und Verarbeitung.....	35
4.2.2.	Statistische Verfahren.....	36
4.2.3.	Datenauswertung.....	36
5	Ergebnisse.....	37
5.1.	Tokolyseeffektivität und neonatales Outcome in der Gesamtpopulation.....	37
5.1.1.	Patientenbezogene Parameter.....	37
5.1.2.	Tokolyseeffektivität (48 h; 7 d; 37. SSW).....	40
5.1.3.	Geburtsmodus.....	40
5.1.4.	Neonatales Outcome.....	41
5.2.	Veränderungen im Beobachtungszeitraum.....	47

.....	
5.2.1. Anzahl der Tokolysen.....	47
5.2.1.1. Anteile der verschiedenen Tokolytika.....	47
5.2.2. Patientenbezogene Parameter.....	48
5.2.3. Tokolyseeffektivität (48 h; 7 d; 37. SSW).....	50
5.2.4. Geminianteil.....	52
5.2.5. Neonatales Outcome.....	53
5.3. Zervixlänge bei Tokolysebeginn.....	54
5.3.1. Tokolyseeffektivität (48 h; 7 d; 37. SSW).....	54
5.3.2. Schwangerschaftsprolongation und Entbindungszeitpunkt.....	57
5.4. Schwangerschaftsalter bei Tokolysebeginn.....	58
5.4.1. Tokolyseeffektivität (48 h; 7 d; 37. SSW).....	58
5.4.2. Neonatales Outcome.....	59
5.5. Gemini.....	60
5.5.1. Tokolyseeffektivität (48 h; 7 d; 37. SSW).....	61
5.5.2. Neonatales Outcome.....	62
5.6. Tokolyseeffektivität und Outcome der Frühgeburten in Abh. der SSW bei Geburt	63
5.6.1. Tokolyseeffektivität (48 h; 7 d).....	63
5.6.2. Neonatales Outcome.....	64
5.7. Notwendigkeit einer Therapieumstellung.....	65
5.7.1. Ursachen der Therapieumstellung.....	65
5.7.2. Gruppenspezifische Parameter der „Therapieversagerinnen“.....	66
5.7.3. Zeitintervall bis zur Therapieumstellung.....	67
6 Diskussion.....	69
6.1. Patientenbezogene Parameter.....	71
6.2. Tokolyseeffektivität.....	71
6.3. Entbindungsmodus.....	74
6.4. Neonatales Outcome.....	75
6.5. Therapieumstellung und Nebenwirkungen.....	79
6.6. Veränderung der Parameter über den Beobachtungszeitraum.....	81
6.7. Stärken und Limitationen der Studie.....	84

.....

7 Schlussfolgerung.....	86
Literaturverzeichnis.....	88
Anhang	102
Abbildungsverzeichnis	102
Tabellenverzeichnis	104
Danksagung.....	106
Ehrenwörtliche Erklärung	107

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
A	Jahr
Abb.	Abbildung
Abh.	Abhängigkeit
AGS	adrenogenitales Syndrom
AIS	Amnioninfektionssyndrom
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of Variance)
ASD	Atriumseptumdefekt
ATPase	Adenosintriphosphatase
BMI	Body-Mass-Index
bpm	Schläge pro Minute (beats per minute)
CAML	zystische adenoide Malformation der Lunge
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
cm	Zentimeter
COX	Zyklooxygenase
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Kardiotokographie
d	Tag
DEHA	Dehydroepiandrosteron
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EKG	Elektrokardiographie
FG	Frühgeburt
FIGO	internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid Synthetase
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls

GMP	Guanosinmonophosphat
G-Protein	GTP bindendes Protein
Gs-Protein	stimulatorisches GTP bindendes Protein
GTN	Glyceroltrinitrat
h	Stunde
HH-NNR-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid Synthetase
IL 1,6,8,10	Interleukin 1,6,8,10
IP3	Inositoltriphosphat
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
kg	Kilogramm
L	Liter
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
MLC	Myosinleichtkette
MLCK	Myosinleichtkettinkinase
mm	Millimeter
MW	Mittelwert
NA-pH	Nabelarterien pH-Wert
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
nNOS	neuronale Stickstoffmonoxid Synthetase
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid Synthetase
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
NV-pH	Nabelvenen pH-Wert
p	Signifikanzniveau
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
PGE 2	Prostaglandin E2
PGF 2 α	Prostaglandin F2 alpha
SD	Standardabweichung
SGA	small for gestational age
SIRS	systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SR	sarkoplasmatisches Retikulum
SS	Schwangerschaft

SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TG	Totgeburt
TNF α	Tumornekrosefaktor Alpha
TLR	Toll-like Rezeptor
TVS	Transvaginalsonographie
u. a.	unter anderem
V. a.	Verdacht auf
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	zentrales Nervensystem
Zx	Zervix

1 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit ist die Darstellung der Auswertung der in Jena eingesetzten Nitroglyzerinpflaster als first-line Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit. Seit 2002 wird diese off-label-Tokolyse mit NO-Donoren in Jena als Mittel der ersten Wahl bei vorzeitiger Wehentätigkeit eingesetzt. Daten von insgesamt 521 Patientinnen, die in einem Zeitraum von 13 Jahren (2002-2014) behandelt wurden, konnten in die retrospektive Analyse eingehen. Die Studie soll helfen, die tokolytische Wirksamkeit von NO-Donoren sowie Veränderungen im Management vorzeitiger Wehentätigkeit bewerten zu können. Entscheidende Endpunkte waren die neonatale Morbidität und Mortalität sowie die Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden und sieben Tage. Um differenzierte Aussagen treffen zu können, wurden die Parameter für die Gesamtpopulation, im zeitlichen Verlauf über die Jahre und in Abhängigkeit verschiedener Faktoren ausgewertet. Hierfür erfolgte eine Einteilung der Patientinnen in Abhängigkeit ihrer Zervixlänge bei Tokolysebeginn sowie des Schwangerschaftsalters bei Tokolysebeginn und Geburt. Wir verglichen außerdem Mehrlinge und Einlinge, wiederum nicht nur in Bezug auf die Schwangerschaftsverlängerung, sondern auch das neonatale Outcome betreffend. Zudem wurden alle Patientinnen, bei denen die GTN-Tokolyse aufgrund von Nebenwirkungen oder Unwirksamkeit umgestellt wurde, als Subgruppe analysiert. Alle notwendigen statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Programm SPSS 22.0.

Es zeigte sich, dass eine Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden unter einer Tokolyse mit GTN in 94 % der Fälle erreicht werden konnte. Auch eine Verlängerung um sieben Tage konnte in 84 % erzielt werden. Für die Verlängerung um 48 Stunden oder sieben Tage zeigte sich eine ähnlich gute Effektivität für unterschiedliche Schwangerschaftsalter zu Therapiebeginn. Auch bei Mehrlingsschwangerschaften war GNT gleichermaßen effektiv für eine Verzögerung des Entbindungszeitpunktes um mindestens 48 Stunden. Nach der Einteilung der Frauen in Abhängigkeit der Zervixlänge bei Therapiebeginn zeigte sich, dass selbst bei Frauen mit verstrichener Zervix zu Therapiebeginn die Schwangerschaft noch in 54 % um 48 Stunden verlängert werden konnte und bei 31 % sogar eine Prolongation um sieben Tage erreicht wurde. Bei einer Zervixlänge unter 15 mm war die Prolongation um 48 Stunden bereits bei 91 % und um sieben Tage bei 77 % erfolgreich.

Auch wenn 53 % der Kinder vor der 37. SSW zur Welt kamen und damit Frühgeburten waren, kann das neonatale Outcome als sehr günstig bewertet werden. 56 % der Kinder wogen über

2500 g, in nur 4 % traten IVH auf, 1 % entwickelten eine NEC, die durchschnittlichen APGAR-Werte lagen bei acht, neun und neun Punkten für die drei Messzeitpunkte (1/5/10 Minuten postpartal) und die Mortalität bei nur 2,7 %. Insgesamt wirkte sich die NO-vermittelte Schwangerschaftsverlängerung positiv auf die neonatale Mortalität und Morbidität aus.

Die Betrachtung der Entwicklung des Managements vorzeitiger Wehen ergab, dass am Universitätsfrauenklinikum Jena die Indikationsstellung zur Tokolyse zunehmend kritischer gestellt wurde und so die Leitlinienempfehlung in wachsendem Maße umgesetzt wurde. Sowohl die Tokolysedauer, als auch die Zervixlänge und der Anteil der Tokolysen an allen Geburten, sind im Jahresverlauf gesunken. Obwohl wir eine Abnahme der erfolgreichen Verlängerung um 48 Stunden von 98 % (2002) auf 87 % (2014) und bei der Prolongation um sieben Tage von 90 % (2002) auf 74 % (2014) sowie einen Anstieg der Frühgeburtenrate von 39 % (2002) auf 69 % (2014) beobachtet haben, ist die Entwicklung der Ergebnisse für das neonatale Outcome unter der NO-Tokolyse im Jahresverlauf insgesamt positiv ausgefallen. Die Kinder sind zwar signifikant kleiner und leichter geworden, ein Grund hierfür ist jedoch die steigende Anzahl an Frühgeburten. Insbesondere die APGAR-Werte und die Mortalitätsrate sind indes konstant geblieben und die Anteile an höhergradigen ANS, Hirnblutungen, Sepsis und anderen, schweren Infektionen sind sogar gesunken. Diese Entwicklung ist einerseits auf Erfolge der Perinatalmedizin andererseits aber auch auf die positiven Effekte der GTN-Tokolyse zurückzuführen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Tokolyse mit GTN eine nebenwirkungsarme Therapieform darstellt, die erfolgreich für die Prolongation um 48 Stunden und sieben Tage ist und sich zudem die in anderen Publikationen bereits festgestellten Verbesserungen des neonatalen Outcomes unter GTN in dieser Studie bestätigen ließen.

Die in unserer Analyse gewonnenen Erkenntnisse sollten in weiteren, wenn möglich randomisierten, kontrollierten Studien mit hohen Fallzahlen bestätigt werden, um eine internationale Zulassung von GTN zur Tokolyse zu erreichen. Hierbei sollten in erster Linie das neonatale Kurz- und Langzeitoutcome die entscheidenden Endpunkte darstellen.

2 Einleitung

Die Prävention von Frühgeburtslichkeit ist die wohl größte Herausforderung der Geburtsmedizin. Allein in Deutschland werden jährlich etwa 61.000 Kinder zu früh geboren (AQUA -Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH 2015). Weltweit stellt Frühgeburtslichkeit die Haupttodesursache nicht nur von Neugeborenen, sondern auch aller Kinder unter fünf Jahren dar. Eine Senkung der hohen Frühgeburtsrate von 11 % (Blencowe et al. 2012) und ein flächendeckender Einsatz von Maßnahmen, die eine Verbesserung der Überlebenschancen von Frühgeborenen ermöglichen, stehen daher im Fokus internationaler Bemühungen (Rubens et al. 2010). Dies ist notwendig, um sich dem ehrgeizigen Ziel einer Reduktion der durch Frühgeburt bedingten Kindersterblichkeit um 50 % bis 2025 zu nähern (World Health Organization 2012).

Viele Frühgeborene haben nicht nur nach der Geburt, sondern ihr Leben lang mit den Folgen der Frühgeburtslichkeit zu kämpfen. Hierbei anfallende Kosten stellen eine extrem hohe finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem dar (Behrman und Butler 2007).

Aufgrund der multifaktoriellen Genese existieren keine kausalen Therapieformen bei drohender Frühgeburt. Eine pharmakologische Hemmung der Wehentätigkeit wird als Tokolyse bezeichnet und ist der wohl am häufigsten eingesetzte symptomatische Therapieansatz (Haram et al. 2015). Obwohl bei dem Vergleich verschiedener Tokolytika die Effektivität, die Kosten (Guo et al. 2011), das neonatale Outcome und die Nebenwirkungsrate von NO-Donoren Vorteile gegenüber anderen Pharmaka bieten (Smith et al. 2007a), konnte sich deren Einsatz noch nicht im klinischen Alltag durchsetzen. Ergebnisse, der oben genannten Parameter, wurden für die Daten des Universitätsfrauenklinikums Jena, wo NO-Donoren in Form von GTN als first-line Tokolyse eingesetzt werden, ausgewertet. Ob der Einsatz von NO-Donoren als Mittel der ersten Wahl, zur pharmakologischen Therapie vorzeitiger Wehen, sinnvoll ist, und somit Jena eine Beispielrolle für andere Kliniken einnimmt, konnte hiermit bewertet werden.

2.1. Frühgeburten

2.1.1. Definition

Die Geburt eines lebend geborenen Kindes vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche wird von der WHO als Frühgeburt definiert. Dies entspricht einer Tragzeit von weniger als 259 Tagen. Die weitere Einteilung erfolgt in *extremely preterm* < 28. SSW, *very preterm* 28. bis < 32.SSW und *moderate to late preterm* 32.bis < 37. SSW wobei eine Frühgeburt

zwischen der 34. und vor der vollendeten 37. SSW als *late preterm* bezeichnet wird (Blencowe et al. 2013). Das Gewicht der meisten Frühgeborenen liegt unter dem Gewicht von Reifgeborenen. Frühgeborene, die zwischen der 22. und 28. SSW zur Welt kommen, mit einem Gewicht von ≤ 1000 g, werden als *very low birth weight* bzw. als sehr kleine Frühgeburt bezeichnet. Für Neugeborene, die vor der 22. SSW zur Welt kommen und Lebenszeichen aufweisen, ist die Zuordnung international noch uneinheitlich (Schneider et al. 2011).

2.1.2. Epidemiologie

Weltweit werden jährlich 15 Millionen Kinder zu früh geboren. Das entspricht einer Rate von mehr als einem von zehn Kindern. Aus einem Bericht der WHO geht hervor, dass dieser Anteil, in 62 von 65 Ländern, in den vergangenen 20 Jahren gestiegen ist (World Health Organization 2012).

Gründe, für diesen Anstieg, sind beispielsweise ein durchschnittlich höheres Alter der Mutter und der Anstieg von Mehrlingsgeburten, welcher auf den zunehmenden Einsatz von in-vitro Fertilisation zurückzuführen ist (McDonald et al. 2009, Goldenberg et al. 2008). Das Risiko einer Frühgeburt ist bei Mehrlingsgeburten um ca. das fünffache erhöht (Blondel et al. 2006). Unter den Industrienationen haben die USA eine sehr hohe Rate an Frühgeburten mit 11,5 % (Allen und Green 2004). In Deutschland betrug die Rate der Frühgeburten im Jahr 2014 8,7 % (AQUA -Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH 2015), ähnliche Zahlen liegen für das Jahr 2004 vor (Euro-Peristat project in collaboration with SCPE EUROCAT and EURONEOSTAT 2008).

Innerhalb Europas variiert die Inzidenz von Frühgeburten zwischen 5-10 % (Zeitlin et al. 2013a). Ein Grund für diese große Streubreite stellt die unterschiedliche Verteilung von Risikofaktoren in den verschiedenen Ländern dar. Beispielsweise variiert der Anteil von Raucherinnen, der Anteil von Migrantinnen (Moullan und Jusot 2014), der BMI sowie die ethnische Abstammung der Frauen. Auch unterschiedliche gesetzliche Regelungen für die Anwendung von Methoden zur künstlichen Befruchtung, uneinheitliche Verfahren zur Bestimmung des Gestationsalters und Unterschiede im Gesundheitssystem, haben Einfluss auf die Rate der Frühgeburten (Delnord et al. 2015).

Interessant ist der Verlauf von 1996 bis 2008, bei dem in nur acht von 19 europäischen Ländern die Frühgeburtenrate von Einlingen, jedoch in 13 der 19 Länder der Anteil von Frühgeburten bei Mehrlingen signifikant anstieg. Die getrennte Analyse von Mehrlingen und Einlingen lässt

erkennen, dass der Anstieg der Gesamtinzidenz von Frühgeburten in Europa zum Großteil auf den Anstieg von Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen ist (Zeitlin et al. 2013b).

Deutschland konnte zwar 2010 im Vergleich zu 2004 einen geringfügigen Rückgang der Frühgeburtenrate um 0,5 % verzeichnen, bleibt aber im europäischen Vergleich in der Spitzengruppe. Dies geht aus der größten Europäischen Gesamtanalyse (*ERO-PERISTAT project*) hervor, welche systematisch die Versorgung von schwangeren Müttern und deren Kindern in Europa analysierte (Zeitlin et al. 2013a).

Abschließend ist anzumerken, dass nicht, wie allgemein angenommen, die Frühgeburtenraten in allen Europäischen Ländern stetig steigen. Ein allgemeiner Rückgang ist jedoch auch noch nicht erkennbar (Euro-Peristat: international Press release 27 May 2013). Um in Deutschland und vor allem weltweit die Frühgeburtenrate entschieden zu senken, erscheint es sinnvoll, die Prävention von Frühgeburten in den Fokus aktueller Forschung zu stellen.

2.1.3. Neonatale Mortalität und Morbidität

Über eine Million Kinder unter fünf Jahren sterben jährlich weltweit an Frühgeburtlichkeit (World Health Organization 2012). Damit ist in dieser Altersgruppe Frühgeburtlichkeit die häufigste Todesursache (Liu et al. 2015). Im Zuge des MDG (Millennium development goal) für 2015 konnte zwar insgesamt eine Reduktion der Sterblichkeit unter fünf Jahren erzielt werden, diese ist jedoch zum Großteil auf den Rückgang von Pneumonien, Diarrhö und Masern zurückzuführen. Konstant hoch blieb die Frühgeburtlichkeit als Todesursache und rückte somit, noch vor Pneumonien, an die erste Stelle. Es ist leider davon auszugehen, dass sich daran auch in den nächsten Jahren nicht viel ändern wird (Liu et al. 2015). Bei der Neugeborenensterblichkeit ist die Frühgeburtlichkeit mit einem Anteil von 40 % ebenfalls die führende Todesursache (World Health Organization 2012).

In Europa ist bei Neugeborenen der Anteil von Frühgeburtlichkeit als Todesursache noch höher, er liegt bei ca. 75 % und bei 60 %, bezogen auf alle Kinder unter fünf Jahren (Zeitlin et al. 2013a). Unter den Frühgeburten sind 5 % Totgeburten (Flenady et al. 2011).

Einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben und die Morbidität der Kinder hat das Gestationsalter (Allen et al. 2000). Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1000g liegt die perinatale Mortalität in Deutschland bei 31 %. Dabei handelt es sich überwiegend um Kinder, die vor der 28. SSW zur Welt kommen. Zwischen der 28. und 31. SSW besteht noch eine Mortalität von 7 %. Für ein solches Kind ist das Risiko zu sterben also um das fast 80-

fache höher als für ein Reifgeborenes. Für Kinder, die zwischen der 32. und 36. SSW geboren werden, ist dieses Risiko mit 1,4 % immer noch um das 15-fache erhöht (AQUA -Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH 2015).

Die Unreife der Organe und eine Vielzahl weiterer Faktoren bestimmen die Ätiologie der hohen Morbidität und Mortalität von Frühgeborenen. Typische Beispiele für durch Frühgeburtlichkeit verursachte Komplikationen sind bronchopulmonale Dysplasie, Atemnotsyndrom, intraventrikuläre Blutungen, Sepsis, nekrotisierende Enterokolitis oder ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (World Health Organization 2012). Verbesserungen in der Perinatalmedizin, wie die Zentralisierung von Hochrisikoschwangeren in Perinatalzentren, haben zu einem stetigen Anstieg der Überlebenschancen von Frühgeborenen beigetragen (Lemons et al. 2001, Shah et al. 2013). Kinder, die eine komplikationsreiche perinatale Phase überleben, leiden jedoch oftmals an den Langzeitfolgen, die die Frühgeburtlichkeit mit sich bringt. Bereits 1989 konnte Barker einen Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Mortalität sowie späteren kardiovaskulären Erkrankungen nachweisen (Barker et al. 1989). Auch neuronale Entwicklungsstörungen treten häufig in Folge von Frühgeburtlichkeit auf (Mwaniki et al. 2012).

Zusätzlich stellen die Kosten der aufwendigen Versorgung von Frühgeborenen eine enorme ökonomische Belastung für das Gesundheitssystem dar. Hinzu kommen noch Ausgaben im Zusammenhang mit den Langzeitfolgen (Petrou et al. 2011, Blencowe et al. 2013).

Beispielsweise wurde von Behrman und Butler für die Versorgung eines Frühgeborenen zwischen der 28. und 31. SSW alleine im ersten Lebensjahr eine Summe von 95.000 US\$ berechnet (Behrman und Butler 2007).

Weiterentwicklungen in der Neugeborenenintensivmedizin haben maßgeblich zu einer Abnahme der Mortalität von Frühgeborenen, die vor allem in westlichen Industrienationen zu beobachten ist, beigetragen (Frieze 2000, MacDonald et al. 2002). Um weltweit die Morbidität und Mortalität von Frühgeborenen zu senken, sind innovative Lösungsansätze dringender gefragt denn je (Blencowe et al. 2013).

2.1.4. Ätiologie

Frühgeburtlichkeit kann nicht als ein für sich alleine stehendes Problem gesehen werden, sondern stellt vielmehr einen Symptomkomplex dar. Unterschiedlichste Faktoren spielen in der Ätiologie eine Rolle (*Abb. 1*). Die individuelle Zusammenstellung der Risikofaktoren und Symptome bestimmen die Therapieplanung der jeweiligen Patientin. Als zwei große Gruppen

von Frühgeburten werden zum einen die iatrogenen Frühgeburten und zum anderen die spontanen Frühgeburten unterschieden. Von einer iatrogenen Frühgeburt spricht man, wenn eine mütterliche oder fetale Indikation zur Beendigung der Schwangerschaft besteht, wie zum Beispiel eine schwere mütterliche Erkrankung, Eklampsie oder schwere Präeklampsie, eine Chorioamnionitis oder eine akute kindliche Notsituation (Goldenberg et al. 2008). Sie machen mit einem Drittel den kleineren Anteil aus. Die anderen zwei Drittel sind spontane Frühgeburten (Ananth und Vintzileos 2006, Flood und Malone 2012), als Folge von spontaner vorzeitiger Wehentätigkeit oder einem vorzeitigem Blasensprung, auch PROM (premature rupture of the membrane) genannt (Blencowe et al. 2013).

Für die Ursachen einer solchen spontanen Frühgeburt gibt es je nach Patientin, genetische (Bezold et al. 2013), pathophysiologische oder umweltbezogene Erklärungsansätze (Flood und Malone 2012). Als häufige Ursachen wären ascendierende Infektionen, hypoxisch ischämische Beeinträchtigungen der utero-plazentaren Einheit, chronischer Stress sowie Fehlbildungen von Fetus und Uterus zu nennen (Goldenberg et al. 2008). Bei einem Großteil der Frauen bleibt der genaue Entstehungsmechanismus jedoch unklar (Menon 2008).



Abb. 1: Ursachen der Frühgeburlichkeit (Schleussner 2013)

Eine Frühgeburt in einer vorangegangenen Schwangerschaft ist der größte Risikofaktor für eine erneute Frühgeburt (Carr-Hill und Hall 1985, Bloom et al. 2001). Leider kann dieser Vorhersagewert für Erstgebärende, die den größten Anteil der Patientinnen ausmachen, nicht verwendet werden. Weitere anamnestisch festzustellende Risikofaktoren sind eine ungesunde Lebensweise (z. B. Rauchen), das Alter der Schwangeren (> 35 oder < 18 Jahre), ein niedriger

BMI (Hendler et al. 2005), ein niedriger sozioökonomischer Status (Smith et al. 2007b), das Fehlen einer Partnerschaft oder das Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft (Blondel et al. 2006). Auch die Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen stellt einen Risikofaktor dar. Dies zeigt eindrucksvoll die signifikant höhere Frühgeburtenrate der in den USA lebenden Afroamerikanerinnen (16,3 %) im Vergleich mit den Müttern der weißen Bevölkerung (10,2 %) (Martin et al. 2015). Obwohl diese Risikofaktoren bekannt sind, waren bisher alle Versuche ein Score-System für das Frühgeburtsrisiko zu entwickeln, erfolglos (Schneider et al. 2011).

2.1.5. Vorzeitige Wehen

2.1.5.1. Wehen -Definition

Wehen sind Kontraktionen der glatten Muskulatur des uterinen Myometriums. Die physiologische Wehentätigkeit ist für eine komplikationslose Schwangerschaft und einen normalen Geburtsverlauf essentiell. Der regelmäßigen Wehentätigkeit, gegen Ende der Schwangerschaft, gehen eine Vielzahl von Veränderungen der Dezidua, des Myometriums und der Zervix voraus, die durch hormonelle Veränderungen der Mutter und des Kindes gesteuert werden (Challis et al. 2000, Jones et al. 1989).

Vorzeitige Wehen unterscheiden sich von physiologischen Wehen nicht in ihrer Art. Entscheidend für die Diagnose vorzeitiger Wehentätigkeit ist das Auftreten der regelmäßigen Kontraktionen (mindestens vier in 20 Minuten oder acht in 60 Minuten) vor der vollendeten 37. SSW. Da die individuelle Wahrnehmung von Schmerzen erheblich variiert, werden zur Abgrenzung vorzeitiger Wehen von physiologischen Kontraktionen die Verkürzung der Zervix (um 50 %) und die Eröffnung des Muttermundes (1-3 cm) herangezogen (Schneider et al. 2011).

2.1.5.2. Pathogenese vorzeitiger Wehentätigkeit

Zum sogenannten fetomaternalen Grenzgebiet werden Dezidua, Plazenta und Chorioamnion gezählt. Diese Strukturen stellen eine wichtige Schaltstelle verschiedener Vorgänge in der Schwangerschaft dar. So werden über ein empfindliches Gleichgewicht verschiedener auto- und parakriner Reaktionen und deren Interaktion mit dem mütterlichen und kindlichen endokrinen System die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft und die Geburtseinleitung gesteuert (Schneider et al. 2011).

Verschiedene Zytokine, Prostaglandine, Proteasen und Peptide sowie die Steroidhormone Progesteron und Östrogen sind Beispiele für wichtige Mediatoren, deren Synthese stimuliert oder supprimiert werden kann. Diese Mediatoren sind Teil einer Reaktionskette, durch die

weitere biochemische und biomolekulare Abläufe in Gang gesetzt werden. So wird die Reifung der Zervix, die Kontraktilität des Myometriums und die Festigkeit der Eihäute beeinflusst (Lockwood und Kuczynski 1999) (*Abb.2*).

Dieses komplexe System kann an vielen verschiedenen Angriffspunkten gestört werden, was wiederum zu pathologischen Abläufen im Schwangerschaftsverlauf und einer zu frühen Einleitung der Geburt durch vorzeitige Wehentätigkeit führen kann.

Folgende Faktoren können Einfluss auf die fetomaternale Grenzzone haben und so zu einer vorzeitigen Wehentätigkeit führen:

- Vorzeitige Aktivierung der fetalen Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden Achse (HH-NNR) durch fetalen Stress (Marshall und Lamming 1994)
- Infektionen (systemisch oder ascendierend) (Minkoff 1983, Goldenberg et al. 2000)
- retroplazentare Blutungen in die Dezidua (Mackenzie et al. 2004)
- pathologische Dehnung des Uterus (Loudon et al. 2004)

Unter einer Vielzahl von Ursachen sind die oben genannten Faktoren ausreichend wissenschaftlich belegt. Ihre gemeinsame Endstrecke kann über die Reifung der Zervix, einen vorzeitigen Blasensprung oder vorzeitige Wehentätigkeit, zu einer Frühgeburt führen (Romero et al. 2006). Eine Kombination verschiedener Risikofaktoren ist hierbei meist zu beobachten (Challis 2000, Menon 2008).

Im Folgenden werden die pathophysiologischen Zusammenhänge genauer beschrieben.

Vorzeitige Aktivierung der fetalen und maternalen Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden Achse (HH-NNR)

Bei der Auslösung des Geburtsvorgangs nimmt CRH eine zentrale Rolle ein (Challis et al. 1995). Es wird davon ausgegangen, dass über die Regulation der plazentaren CRH Synthese die Geburtskaskade ausgelöst wird. In diesem Zusammenhang ist auch der Begriff *'placental clock'* (plazentare Uhr) entstanden (McLean et al. 1995).

Die Synthese von CRH erfolgt während der Schwangerschaft nicht nur im mütterlichen Hypothalamus sondern vor allem in den Synzytiotrophoblastenzellen der Plazenta (Jones und Challis 1989). Mit zunehmendem Gestationsalter nimmt der CRH-Serumspiegel, induziert durch gesteigerte fetale Kortisolsynthese, zu. Die plazentare CRH-Synthese unterliegt hierbei, im Gegensatz zur hypothalamischen Synthese, einem positiven Feedback Mechanismus (Jones et al. 1989, Schleussner 2011).

Maternaler Stress (Hobel et al. 1999) oder fetale Hypoxie (Matthews et al. 1995) beeinflussen den CRH-Serumspiegel. Hypoxie in placentaren Gefäßen besteht unter anderem bei Präeklampsie (Laatikainen et al. 1991), uteroplacentaren Vaskulopathien (Arias et al. 1993) oder planzentar bedingter Wachstumsrestriktion des Fetus (Zeitlin et al. 2000). In Plazenten von Frühgeborenen konnten öfter durch Ischämie bedingte Pathologien nachgewiesen werden, als in denen reif geborener Kinder (Germain et al. 1999). CRH induziert wiederum direkt und indirekt, über die Synthese verschiedener proinflammatorischer Zytokine die Prostaglandinsynthese (Behrman und Butler 2007).

In der fetalen Nebennierenrinde regt CRH die Synthese von Cortisol und DEHA (Dehydroepiandrosteron) an. DEHA kann über die Umwandlung zu Östrogen die Prostaglandinsynthese, die Expression von Oxytozinrezeptoren sowie die Bildung von Gap Junctions im Myometrium induzieren (Husslein 1984, Lye et al. 1993). Zusätzlich werden durch CRH noch weitere proinflammatorische Zytokine gebildet. Neben Uteruskontraktionen kommt es hierdurch zu einer Erweichung von Zervix und Eihäuten.

Infektionen

Eine große Rolle in der Ätiologie von Frühgeburtlichkeit spielen Infektionen. Eine solche ist in 25 % der Fälle nachweisbar (Gonçalves 2002). Neben Infektionen des Urogenitaltraktes spielen auch systemische Entzündungsprozesse eine Rolle (Offenbacher et al. 1996). Die Zusammenhänge können mithilfe verschiedener biochemischer Prozesse erklärt werden.

Wenn sich Mikroorganismen im Bereich des inneren Muttermundes anreichern, werden diese über pattern recognition receptors, wie zum Beispiel die toll-like Rezeptoren (TLR), erkannt (Wang und Hirsch 2003). Über das angeborene Immunsystem der Mutter wird so eine Kaskade inflammatorischer Prozesse ausgelöst. Dabei werden verschiedene Zytokine (IL8, IL1 β , TNF α) freigesetzt, welche wiederum gemeinsam mit bakteriellen Endotoxinen die Synthese von Prostglandinen, Elastasen, Proteasen und weiteren Mediatoren stimulieren (Fidel et al. 1994). Makrophagen und Leukozyten werden angelockt und zerstören mütterliches Gewebe. Kollagenasen, Proteasen und Elastasen können Bindegewebsstrukturen des fetomaternalen Grenzbereichs zersetzen. Ein leichteres Reißen der Eihäute und eine Auflockerung der Zervix sind die Folge.

Zudem synthetisieren Bakterien das Enzym Phospholipase A2, dieses löst Arachnidonsäure aus Zellmembranen, das Substrat der Prostaglandinsynthese. Auch Lipopolysaccharide, der Hauptbestandteil der Zellwand Gramnegativer Bakterien und bakterielle Endotoxine können den Arachnidonsäurespiegel erhöhen. (Lamont et al. 1990, Bennett et al. 1987).

Die Prostaglandinsynthetasen PGHS-1 und PGHS-2 werden sowohl konstitutiv als auch induzierbar im Chorioamnion, Myometrium und in der Dezidua exprimiert (Price et al. 1989, Moonen et al. 1985). Ihre Produkte, PGE 2 und PGE 2-alpha lösen Uteruskontraktionen aus und erhöhen über eine Erweichung der Eihäute das Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung (Romero et al. 2006).

Retroplazentare Blutungen in die Dezidua

Wiederholt auftretende, vaginale Blutungen, als Zeichen dezidualer Blutungen, sind mit einem erhöhten Risiko für vorzeitige Wehen assoziiert (Williams et al. 1991).

Die Dezidua ist die Funktionsschicht der Gebärmutter Schleimhaut. Blutungen können zum Beispiel im Rahmen einer partiellen, vorzeitigen Ablösung der Plazenta von der Uteruswand entstehen. Blutungen setzen physiologischer Weise eine Gerinnungskaskade in Gang. Das hierbei freigesetzte, aktivierte Thrombin führt zu einer vermehrten Expression von Matrixmetalloproteinasen sowie Plasminogenaktivatoren vom Urokinase- und Gewebetyp (Wojta et al. 1993). Diese Enzyme können durch eine Erweichung und Auflösung der extrazellulären Matrix des Chorions, ebenfalls einen vorzeitigen Blasensprung auslösen (Mackenzie et al. 2004). Zusätzlich hat Thrombin noch einen kontraktionsfördernden Effekt auf das uterine Myometrium (Elovitz et al. 2000).

Pathologische Dehnung des Uterus

Eine pathologische Dehnung des Uterus und der Eihäute bei Mehrlingsschwangerschaften, Polyhydramion oder uterinen Anomalien, die eine regelhafte Uterusausdehnung limitieren, gehen mit einer erhöhten Frühgeburtswahrscheinlichkeit einher (Lockwood und Kuczynski 1999). Der Dehnungsreiz bewirkt im uterinen Myometrium eine erhöhte Prostaglandin- und Zytokinproduktion. Prostaglandin- und Oxytozinrezeptoren werden vermehrt exprimiert, die Aktivität der Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MLCK) erhöht und die Ausbildung von Gap Junctions initiiert (Ou et al. 1997). In den Eihäuten wird die Synthese von Zytokinen, Prostaglandinen und Kollagenasen angeregt (Loudon et al. 2004). Am Ende der Reaktionskaskade stehen auch hier wieder die Reifung der Zervix, eine vorzeitige Wehentätigkeit und ein vorzeitiger Blasensprung.

Die geburtsauslösenden Mechanismen bei Frühgeburten und termingerechten Geburten haben zwar viele Gemeinsamkeiten, sie dürfen jedoch nicht als ein und derselbe Prozess zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Schwangerschaft gesehen werden. Der entscheidende

Unterschied einer Frühgeburt ist die pathologische Ursache. Im Gegensatz dazu liegen termingerechten Geburtsbestrebungen physiologische Vorgänge zugrunde (Romero et al. 2006).

2.1.6. Diagnostik drohender Frühgeburt

Mithilfe diagnostischer Maßnahmen bei vorzeitigen Wehen können mögliche Ursachen erkannt sowie der Grad bereits eingetretener Frühgeburtsbestrebungen objektiviert werden. Ob eine fetale Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung besteht, sollte ebenfalls abgeklärt werden.

Uteruskontraktionen und deren Frequenz werden mit dem Kardiotokogramm registriert. Die vaginale Untersuchung beinhaltet eine mikrobiologische Abstrichentnahme, die Bestimmung des vaginalen pH-Wertes, eine palpatorische Beurteilung der Zervix und ggf. einen Fruchtwasser- sowie Fibronektintest (Gao et al. 2014). Die transvaginale Messung der Zervixlänge hat sich als geeignete Methode zur objektiven Beurteilung der Zervixreife erwiesen (Gomez et al. 1994, Tanvir et al. 2014) und ermöglicht die Risikoabschätzung für eine Frühgeburt (Crane und Hutchens 2008).

Die Beurteilung des fetalen Zustandes und plazerarer oder uteriner Anomalien sind mithilfe abdomineller Sonographie, Kardiotokogramm und einer dopplersonographischen Untersuchung uteroplazerarer und fetoplazerarer Gefäße möglich.

Die Infektionsdiagnostik ist eine Kombination aus dem klinischen Bild der Patientin, dem Ergebnis des Vaginalabstrichs, dem vaginalen pH-Wert, der Bestimmung des CRPs im venösen Blut der Schwangeren und ggf. der fetalen Fibronektinkonzentration im Vaginalsekret.

Bei regelmäßigen, zervixwirksamen Uteruskontraktionen besteht die Indikation zur tokolytischen Wehenhemmung.

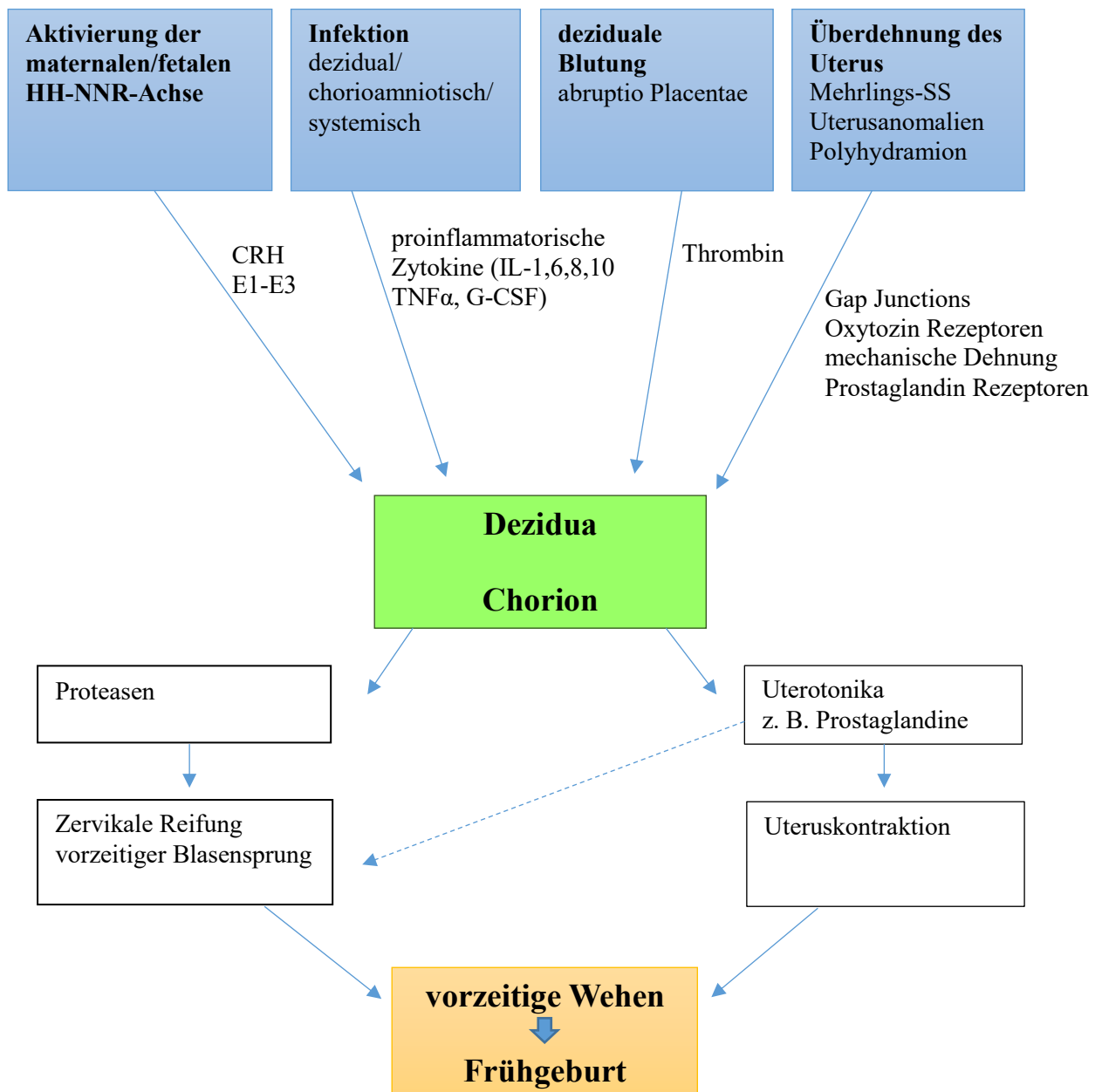


Abb. 2: Pathomechanismus vorzeitiger Wehentätigkeit nach (Lockwood und Kuczynski 1999)

2.2. Therapie

Ziel jeglicher therapeutischen Maßnahmen ist die Verbesserung der Prognose des Kindes, ohne dabei das Überleben der Mutter zu gefährden. Eine Verlängerung der Schwangerschaft um 48 Stunden ermöglicht die Induktion der Lungenreifung des Neugeborenen mit Glukokortikoiden, sowie den Transfer der Schwangeren in ein geeignetes Perinatalzentrum (Level I oder II). Die

pränatale Gabe von Glukokortikoiden vor der vollendeten 34. SSW ist eine effektive Maßnahme zur Reduktion neonataler Mortalität und Morbidität (Roberts und Dalziel 2006).

Eine Verlängerung der Tragzeit führt zu einer Senkung der kindlichen Mortalität und Morbidität (AQUA -Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH 2015). Dieser Effekt ist umso größer, je kleiner das Frühgeborene ist (World Health Organization 2012, Ancel et al. 2015). Aus diesem Grund gehört die Verbesserung therapeutischer Maßnahmen, zur Schwangerschaftsprolongation bei vorzeitigen Geburtsbestrebungen zu einem der wichtigsten Interessensgebiete der Geburtsmedizin.

2.3. Tokolyse

Tokolyse bezeichnet die medikamentöse Wehenhemmung. Dabei wird lediglich ein Symptom therapiert, nicht jedoch die oben beschriebenen komplexen Vorgänge, die zu vorzeitigen Wehen führen können, behandelt (Schneider et al. 2011).

Die Indikation zur Tokolyse besteht in der Regel ab der 24+0 Schwangerschaftswoche bis in die 34. SSW (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2010). Vor der 24. SSW erfolgt die Entscheidung für oder gegen eine Therapie, nach einer umfassenden Aufklärung der Eltern über die hohe Mortalität und Morbidität des Frühgeborenen, und sollte immer den Interessen des Kindes dienen. Nach der 34. SSW ist ein Zusatznutzen für das Kind durch eine Schwangerschaftsverlängerung zu gering im Vergleich mit den Risiken, die eine medikamentöse Wehenhemmung für Mutter und Kind mit sich bringen (Meloni et al. 2009).

Arzneimittel, die zur Tokolyse eingesetzt werden, sollten durch klinische Studien belegt, eine effektive Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden, bei einem möglichst geringen Nebenwirkungsspektrum für Mutter und Kind, vorweisen. Die weiter unten aufgeführten Tokolytika greifen an unterschiedlichen Punkten in die physiologischen Vorgänge der uterinen Kontraktion ein. Aufgrund der multifaktoriellen Genese vorzeitiger Wehen gibt es jedoch kein Tokolytikum, das bei allen symptomatischen Frauen gleichermaßen empfohlen werden kann (Schleussner 2013, Conde-Agudelo und Romero 2013). Vielmehr ist die Entscheidung, unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren sowie Begleitsymptomen, bei jeder Patientin einzeln zu treffen.

Kenntnisse über die Physiologie der Abläufe von Kontraktion und Relaxation des Uterus sind Voraussetzung, um die Wirkweise der verschiedenen Pharmaka zu verstehen.

2.3.1. Physiologie der myometrialen Kontraktion des Uterus

Das Myometrium ist neben Serosa, Bindegewebe und Endometrium ein wesentlicher Bestandteil des weiblichen Uterus. Es stellt eine Funktionseinheit aus glatter Muskulatur, Fibroblasten, Gefäßen und Nervengewebe dar. Die Kontraktilität basiert auf den gleichen physiologischen Voraussetzungen, wie in anderen Geweben mit glatter Muskulatur.

Die einzelnen Fasern sind in Bündeln zufällig angeordnet und durch Desmosomen miteinander verknüpft. Die Verbindungspunkte werden wegen ihrer lichtmikroskopisch dichten Erscheinung ‚*dense bodies*‘ genannt (Huszar und Walsh 1989).

Die Muskelfasern sind aus Aktin, Myosin und Intermediärfilamenten aufgebaut. Im Zellinneren befindet sich das für Muskulatur typische sarkoplasmatische Retikulum.

Zusammen mit dem endoplasmatischen Retikulum und den Mitochondrien stellt es neben dem extrazellulären einen intrazellulären Kalziumspeicher der Muskulatur dar (Behrends 2010). Am Anfang des Kontraktionsvorgangs bindet das Protein Calmodulin Kalzium und aktiviert die Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MLCK). Die leichte Myosinkette wird daraufhin phosphoryliert und aktiviert wiederum die Adenosinphosphatase (ATPase) (Adelstein und Conti 1975), dieses Enzym spaltet gebundenes ATP und ermöglicht die Bindung von Myosin an Aktin. Dabei freiwerdende Energie wird über das Übereinanderschieben der Aktin- und Myosinfilamente in eine Verkürzung der Muskulatur umgewandelt. Dieser Vorgang wird auch Querbrückenzyklus genannt (Schmidt et al. 2011).

Die Kalziumkonzentration des Zytoplasmas, als regulierender Faktor von Kontraktionen, kann über den Ioneneinstrom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum oder aus dem Extrazellulärraum reguliert werden. Letzterer ist bei glatter Muskulatur die Hauptquelle für Kalzium. Der Transport von Extrazellulär erfolgt über spannungsgesteuerte L-Typ Kalziumkanäle, die sich durch Depolarisation der Zelle (Hurwitz et al. 1980, Wray et al. 2001) oder über rezeptorgesteuerte Kalziumkanäle öffnen. Liganden für diese G-Protein gekoppelten, membranständigen Rezeptoren sind Hormone wie z. B. Katecholamine, Oxytozin, Vasopressin, Prostaglandine oder Neuropeptide wie CRH, welche durch ihre Bindung die Kalziumkanäle der Zellmembran öffnen. Zusätzlich können über die Diffusion von Rezeptoruntereinheiten und Aktivierung weiterer Faktoren intrazelluläre Mechanismen den Kalziumspiegel temporär beeinflussen. Beispielsweise aktiviert eine Untereinheit der Oxytozinrezeptoren das Enzym Phospholipase C. Dieses bildet den second messenger IP₃ (Inositoltriphosphat), der wiederum die Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum induziert (Lopez Bernal 2003).

Prostaglandine (z. B. ProstaglandinE₂) senken die Konzentration von cAMP und erhöhen die von Kalzium. In den Zellen der glatten Muskulatur hat dies einen kontraktionssteigernden Effekt (Lopez Bernal et al. 1993).

Auch mechanischen Signalen werden kontraktionsfördernde Eigenschaften zugeschrieben. Eine durch Dehnung gesteigerte Synthese ‚kontraktionsassoziierter Proteine‘ konnte von Lye et al. (2001) gezeigt werden.

Die Zellen des Myometriums kommunizieren untereinander über sogenannte Gap Junctions. Elektrische und metabolische Signale werden über diese Verbindungskanäle ausgetauscht und ermöglichen eine Koordination der Muskelfasern. Effektive Kontraktionen in Form von Wehen können so entstehen (Garfield et al. 1977). Gegen Ende der Schwangerschaft beeinflussen hormonelle Veränderungen und ein Anstieg der Prostaglandinkonzentration die Anzahl der Gap Junctions. Dies erfolgt über eine erhöhte Syntheserate von Connexin 43, dem Hauptprotein der Gap Junctions (Garfield und Hayashi 1981).

2.3.2. Physiologie der myometrialen Relaxation

Glatte Muskelfasern relaxieren, wenn Myosin dephosphoryliert vorliegt. Sinkt die Kalziumkonzentration im Zytoplasma, so dissoziiert der Komplex aus Kalzium, Kalmodulin und der MLCK in seine Einzelteile. Natrium-Kalzium Austausch und ATP-abhängige Kalziumpumpen sorgen für eine Senkung der intrazellulären Kalziumkonzentration (Matthew et al. 2004). Die leichte Kette von Myosin wird durch eine Myosinphosphatase, welche das Schlüsselenzym in der Relaxation glatter Muskelfasern darstellt, dephosphoryliert. Einfluss auf den Aktivitätszustand dieser MLCP haben verschiedene Kinasen (Proteinkinase C und Rho-Kinase hemmend; Proteinkinase A (PKA) aktivierend), die über G-Protein Rezeptor vermittelte Signalkaskaden aktiviert werden. So aktiviert zum Beispiel Prostazyklin eine Adenylatzyklase, die über die Konzentrationserhöhung von cAMP und die Proteinkinase A, zu einer Uterusrelaxation führt. (Schmidt et al. 2011, Wray 1993).

Eine weitere Kinase, die Proteinkinase G, aktiviert ebenfalls die Myosinphosphatase. Am Anfang dieses Reaktionsweges steht Stickstoffmonoxid (NO). NO kann durch Stickstoffmonoxid-Synthetasen (NOS) myometrialer und endothelialer Zellen aus der Aminosäure L-Arginin unter Freisetzung von Citrullin gebildet werden (*Abb. 4*) (Moncada und Higgs 1993). Weitere Schritte bis zur Relaxation des Uterus beruhen auf der NO-vermittelten Aktivierung der Guanylatzylase und einem hierdurch erhöhten cGMP-Spiegel (zyklisches Guanosinmonophosphat) (Buhimschi et al. 1995). Hohe cGMP-Spiegel bewirken einen

Kalziumausstrom aus der Zelle und aktivieren über die bereits erwähnte Proteinkinase G die MLCK. Eine unmittelbare Uterusrelaxation ist die Folge (Abb. 3) (Schneider et al. 2011, Sanborn et al. 2005).

Es wird angenommen, dass NO auch noch über cGMP unabhängige Mechanismen relaxierende Effekte auf den Uterus hat (Bradley et al. 1998). Eine Aktivierung von Kaliumkanälen (Shimano et al. 2000), eine Zunahme an Kalziumkanälen und eine Hemmung der Synthese bestimmter Prostaglandine werden vermutet (Farina et al. 2006).

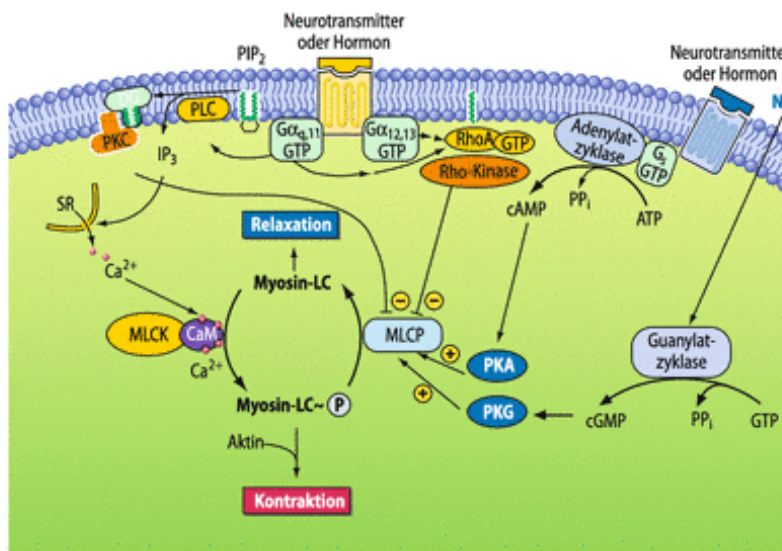


Abb. 3: Steuerung von Relaxation und Kontraktion glatter Muskulatur (Schmidt et al. 2011)

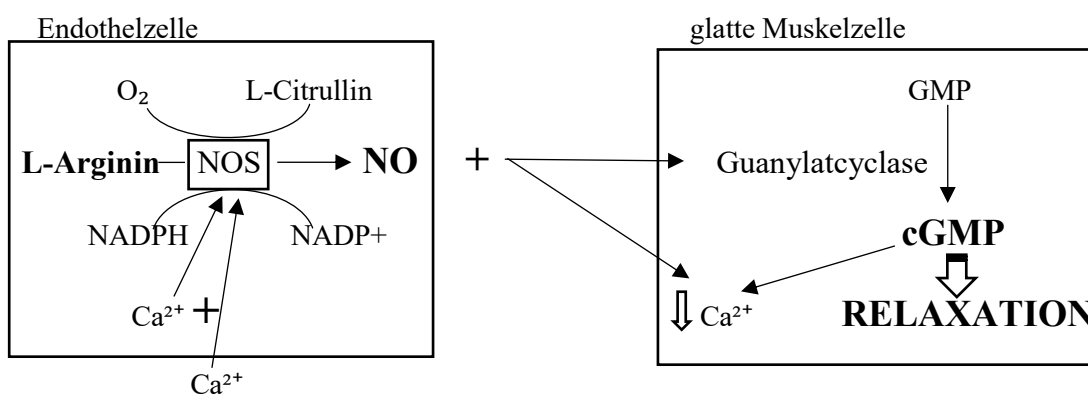


Abb. 4: Synthese von NO in Endothelzellen und Wirkmechanismus in glatten Muskelzellen

2.3.3. Tokolytika: Wirkweise und Wirksamkeit

Analog zu körpereigenen, wehenstimulierenden Substanzen mit diversen Wirkmechanismen, gibt es eine Vielzahl wehenhemmender Pharmaka. Die sogenannten Tokolytika unterscheiden sich in ihrer Effektivität, ihrer Applikationsform, den Kosten und vor allem in ihrem Nebenwirkungsspektrum.

Obwohl, wie in vielen Bereichen der perinatalen Medizin, die Bedingungen für methodisch gute Studien erschwert sind, liegen für viele tokolytisch wirkende Pharmaka ausreichend klinische Studien vor, die ihre Effektivität belegen. Dennoch sind in Deutschland nur das Betamimetikum Fenoterol und der Oxytozinantagonist Atosiban für die medikamentöse Wehenhemmung zugelassen. Kalziumantagonisten (Nifedipin), Prostaglandinsyntheseshemmer (Indometacin) und NO-Donoren (z. B. GTN) werden off-label eingesetzt, das heißt ihr Einsatz darf nur für Studienzwecke nach Zustimmung der Patientin oder in der Eigenverantwortung des behandelnden Arztes erfolgen.

Auf Wirkmechanismus und Effektivität der einzelnen Pharmaka sei im Folgenden genauer eingegangen.

2.3.3.1. Betamimetika

Betamimetika (Fenoterol, Ritodrin, Terbutalin, Hexoprenalin) wirken agonistisch an adrenergen G-Protein gekoppelten β_2 -Rezeptoren, deren Stimulation zu einer Relaxation glatter Muskelfasern führt. Die Bindung eines Liganden steigert über die Gs-Untereinheit des Rezeptors die Aktivität der Adenylatzylase und erhöht dadurch den intrazellulären cAMP Spiegel. Hohe cAMP Spiegel führen über eine Dephosphorylierung der MLCK zu einer Relaxation der glatten Muskulatur (Lopez Bernal 2007).

Die schon seit den 80er Jahre eingesetzten Betamimetika sind die am besten untersuchten Tokolytika (Simhan und Caritis 2007). Ein schwangerschaftsverlängernder Effekt um 48 Stunden und sieben Tage konnte in randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen werden, nicht jedoch eine Verringerung der neonatalen Mortalität und Morbidität (Neilson et al. 2014). Kontraindikationen sind mütterliche Herzerkrankungen wie Herzrhythmusstörungen, eine arterielle Hypertonie, eine Thyreotoxikose und ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus. Auch wenn durch die intravenöse Bolusapplikation das Auftreten kindlicher und mütterlicher Nebenwirkungen reduziert werden konnte (Spatling et al. 1989), treten immer noch Fälle von

lebensbedrohlichen Situationen für Mutter und Kind auf. Die unerwünschten Effekte entstehen durch Kreuzreaktionen mit anderen β -adrenergen Rezeptoren. Symptome dieser systemischen Sympathikusaktivierung sind Tachykardie, Schwitzen, Muskelzittern, Übelkeit oder Kopfschmerzen und treten bei fast jeder Patientin in den ersten Stunden nach Fenoterolgabe auf (Schleussner et al. 2003). Damit sind Betamimetika die Tokolytika mit der höchsten Nebenwirkungsrate. Trotzdem ist Fenoterol, in Deutschland noch immer das am meisten verwendete Tokolytikum.

2.3.3.2. Kalziumkanal- Antagonisten

Kalziumkanal-Antagonisten haben über eine Senkung der intrazellulären Kalziumkonzentration einen relaxierenden Effekt auf die glatte Muskulatur. Sie hemmen membranständige Kalziumkanäle sowie die Freisetzung von Kalzium aus intrazellulären Speichern und stimulieren den Ausstrom von Kalzium aus der Zelle. Ohne Kalzium bleibt die MLCK inaktiv, Myosin wird nicht phosphoryliert und eine Kontraktion der glatten Muskulatur bleibt aus (Abernethy und Schwartz 1999, Young et al. 1993).

Nifedipin, der am häufigsten zur Tokolyse eingesetzte Kalziumantagonist, weist im Vergleich mit Betamimetika nicht nur eine bessere Effektivität hinsichtlich einer Schwangerschaftsverlängerung auf, sondern reduziert auch die kindliche Morbidität (King et al. 2003, Flenady et al. 2014b). Neben der oralen Gabe und den geringen Kosten ist die gute Verträglichkeit ein weiterer Vorteil. Nebenwirkungen sind auf eine Senkung des mittleren arteriellen Drucks durch eine allgemeine Vasodilatation zurückzuführen. Tachykardie, Hautrötungen, Schwindel, Kopfschmerzen und in seltenen Fällen die Ausbildung eines Lungenödems wurden beobachtet (Ferguson et al. 1989). Kontraindikationen stellen eine mütterliche Lebererkrankung, Hypotonie oder mütterliche Herzerkrankungen dar (Simhan und Caritis 2007).

2.3.3.3. Oxytozinantagonisten

Oxytozinantagonisten, wie Atosiban, binden kompetitiv an Oxytozinrezeptoren und hemmen alle durch Oxytozin vermittelten Vorgänge. Hierzu zählen die intrazelluläre Kalziumfreisetzung, der Kalziumeinstrom von Extrazellulär und die Prostaglandinsynthese (Lopez Bernal 2007, Groom 2007). Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen ist Atosiban Betamimetika und Kalziumkanalblockern überlegen (Flenady et al. 2014a). Atosiban wird ebenfalls als intravenöse Bolusgabe appliziert. Nebenwirkungen beschränken sich hierbei auf

Überempfindlichkeitsreaktionen im Bereich der Injektionsstelle. Eine vermutete Beeinträchtigung des Fetus, im Sinne einer erhöhten Mortalität, konnte in einer Studie von Husslein et al. (2007) nicht bestätigt werden. Bezüglich einer Schwangerschaftsverlängerung und des neonatalen Outcomes konnten jedoch keine Vorteile von Oxytozinantagonisten gegenüber Placebo (Romero et al. 2000), Betamimetika (European Atosiban Study 2001) oder Kalziumantagonisten (Kashanian et al. 2005) gezeigt werden.

2.3.3.4. Prostaglandinsynthesehemmer

Unspezifische Zyklooxygenasehemmer, wie Indometacin und selektive COX-2 Hemmer, entfalten ihre tokolytische Wirkung über eine Hemmung der Prostaglandinsynthese. Prostaglandine steigern die myometriale Kontraktilität über eine Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels und die Stimulation der Ausbildung von Gap Junctions.

Indometacin, das am häufigsten verwendete Pharmakon, gehört zu den NSAIDs. Es wird oral oder rektal verabreicht und hemmt unspezifisch beide Isoformen des Enzyms (COX-1 und COX-2) (Tsatsaris et al. 2004). Typische Nebenwirkungen der NSAIDs sind gastrointestinale Ulcera und asthmatische Beschwerden. Sie ergeben sich aus der verminderten protektiven Prostaglandinwirkung im Magen und einer gesteigerten Synthese von bronchokonstriktorisch wirkenden Leukotrienen. Bei Beachtung der Kontraindikationen (Asthma, Koronararterienerkrankung, gastrointestinale Blutung, Oligohydramion, Thrombozytenfunktionsstörung, Leber- und Nierenfunktionsstörungen oder Verdacht auf fetale Herz- oder Nierenanomalien) ist Indometacin ein vergleichsweise nebenwirkungsarmes Medikament (Haas et al. 2012). Da aber auch der Ductus arteriosus Botalli des fetalen Kreislaufs sowie die fetale Nierendurchblutung von der Prostaglandinsynthese abhängig sind, besteht das Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus und der Ausbildung eines Oligohydramions (Moise 1993). Die Gabe von COX-Hemmern ist deshalb auf 48 Stunden und ein Gestationsalter < 32. SSW beschränkt.

In einer aktuellen Metaanalyse ist Indometacin für die Schwangerschaftsprolongation um 48 Stunden, auch unter Berücksichtigung der Nebenwirkungsrate, allen anderen Tokolytika überlegen (Haas et al. 2012). Um diesen Stellenwert von Indometacin sicher zu bestätigen sind jedoch noch weitere Analysen, insbesondere Langzeitstudien, erforderlich (Reinebrant et al. 2015).

2.3.3.5. Magnesiumsulfat

Die Wirkung von Magnesiumsulfat ($MgSO_4$) beruht auf einer kompetitiven Verdrängung von Kalzium an den spannungsabhängigen, membranständigen Kalziumkanälen der myometrialen Zellen (Popper et al. 1989). Eine Schwangerschaftsverlängerung durch die intravenöse Gabe von Magnesiumsulfat bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit konnte jedoch weder im Vergleich mit anderen Tokolytika, noch im Vergleich mit Placebo gezeigt werden (Crowther et al. 2014). Neben dieser fehlenden tokolytischen Wirksamkeit wurden eine erhöhte perinatale Mortalität (Mittendorf et al. 2001) und erhebliche mütterliche Nebenwirkungen beobachtet. Der Einsatz von Magnesiumsulfat bei einer drohenden Frühgeburt kann daher nicht empfohlen werden (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists RCOG 2011).

2.3.3.6. NO-Donoren

2.3.3.6.1. NO und NOS: Funktionen, Wirkweise und Anwendungsgebiete

Im menschlichen Körper wird von Stickstoffmonoxid-Synthetasen (NOS) Stickstoffmonoxid (NO) synthetisiert, welches als hochreaktives, kurzlebiges Signalmolekül auf diverse zelluläre Vorgänge Einfluss hat. NO ist der wichtigste Botenstoff bei der Relaxation glatter Muskelzellen (Moncada et al. 1988). Die Erkenntnisse über den Wirkmechanismus und die Bedeutung von NO als Botenstoff bei vielen essentiellen Regulationsmechanismen des Gesamtorganismus haben einen überragenden Stellenwert für die Medizin. Hierfür wurde Ferid Murad, Robert Furchgott und Louis Ignarro 1998 der Nobelpreis verliehen (Rabelink 1998).

NOS katalysieren unter Sauerstoffverbrauch die Synthetase von Nitroglycerin (siehe *Abb. 4*). Bisher sind die drei Isoformen des Enzyms eNOS (endothelial), nNOS (neuronal) und iNOS (induzierbar) bekannt (Ignarro 2010).

eNOS und nNOS werden konstitutiv exprimiert und unter anderem durch Bradykinin oder die Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels aktiviert. Mediatoren wie Acetylcholin bewirken einen Kalziumeinstrom und stellen somit indirekte Regulatoren der konstitutiven NOS dar. Der Komplex aus Kalzium und Calmodulin bindet an die Synthetasen, welche zusammen mit Cofaktoren wie Tetrahydrobiopterin und NADPH kleine Mengen von NO bilden (Bredt und Snyder 1990).

Wie bereits an anderer Stelle beschrieben, bewirkt NO eine Relaxation glatter Muskulatur. In Gefäßen kommt es daher NO-vermittelt zu einer Vasodilatation. Dieser Effekt wird in der Kardiologie zur Behandlung von pectangiösen Beschwerden, bei akutem Myokardinfarkt zur Vorlastsenkung und zur Blutdrucksenkung bei Hochdruckkrisen eingesetzt (Lüllmann et al.

2010). Das in Endothelzellen von konstitutiven eNOS synthetisierte Stickstoffmonoxid diffundiert auch in den Intravasalraum und von dort aus weiter in Thrombozyten, wo es die Thrombozytenaggregation und -adhäsion hemmt (Radomski et al. 1990). Zusammen mit regulierenden Einflüssen auf die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen, Angiogenese, Homöostase und vaskulärer Permeabilität, hat NO einen protektiven Effekt hinsichtlich der Entwicklung von Arteriosklerose. Tatsächlich konnte bei Patienten mit Arteriosklerose und essentieller arterieller Hypertonie eine verminderte endotheliale NO Synthese festgestellt werden (Panza et al. 1993).

Wir wissen außerdem, dass NO, gebildet durch nNOS in Zellen des peripheren und zentralen Nervensystem, modulierende Effekte bei der Freisetzung von Transmittern hat, selbst als Transmitter fungieren kann (Sanders und Ward 1992) und der entscheidende Neurotransmitter bei der Steuerung der weiblichen und männlichen Erektion ist (Burnett et al. 1992).

iNOS, die induzierbare Form des Enzyms wird in Makrophagen, Hepatozyten und vielen anderen Zellen gebildet, sobald diese durch Zytokine dazu angeregt werden (Xie et al. 1993). Im Gegensatz zu konstitutiven NOS muss die induzierbare NOS also erst synthetisiert werden. Einmal hergestellt, bilden iNOS sehr große Mengen an NO, die einen zytotoxischen Effekt auf Parasiten, Bakterien und sogar Tumorzellen haben (Hibbs et al. 1988). Allerdings kann eine überschießende Produktion von NO, wie bei SIRS, zu einem lebensbedrohlichen, vasodilatativen Schockzustand führen.

Gleichermaßen kann NO im weiblichen Organismus viele regulatorische Abläufe und auch den Verlauf der Schwangerschaft beeinflussen. iNOS kommen in Zellen des Zervixstroma, im Myometrium, im maternalen dezidualen Gewebe der Plazenta, in Zyto- und Synzytiotrophoblasten sowie in Choriongefäßen vor (Zheng et al. 2000, Welter et al. 2004).

2.3.3.6.2. NO-Donoren als Tokolytika

NO-Donoren, in Form von Glyceroltrinitrat-haltigen Pflastern, setzen NO frei, welches über myometriale Zellmembranen diffundiert. Über die Induktion des Enzyms Guanylatzyklase erhöht es den intrazellulären cGMP Spiegel (siehe *Abb. 3*). Hohe Spiegel dieses second messengers haben eine Dephosphorylierung der MLCK und damit eine Relaxation des Uterus zur Folge (Buhimschi et al. 1995).

Im Vergleich mit Placebo konnte ein tokolytischer Effekt von NO-Donoren bei Patientinnen mit vorzeitigen Wehen gezeigt werden (Smith 2007). Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen,

Hypotonie, Tachykardie und Flush-Symptomatik entstehen durch eine allgemeine Vasodilatation. Vorbestehende Migräne, Hypotension oder Herzerkrankungen wie eine Aortenstenose in der mütterlichen Anamnese stellen daher Kontraindikationen für den Einsatz von NO-Donoren dar (Schleussner et al. 2003). Zwar treten Kopfschmerzen unter einer NO-Tokolyse signifikant häufiger auf, im Vergleich mit Betamimetika ist die Nebenwirkungsrate aber geringer (Lees et al. 1999). Auswirkungen auf das Kind durch eine verminderte uterine Durchblutung nach Gabe von NO-Donoren konnten nicht bestätigt werden (Kahler et al. 2004). Ganz im Gegenteil zeigte sich in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie sogar eine Verringerung der neonatalen Mortalität und Morbidität bei Patientinnen, die eine GTN-Tokolyse erhielten (Smith et al. 2007a). Die aktuelle Studienlage belegt gegenüber anderen Tokolytika eine zumindest gleichwertige Effektivität für die Schwangerschaftsprolongation unter GTN-Tokolyse und suggeriert eine Überlegenheit dieser Pharmaka hinsichtlich des neonatalen Outcomes.

2.3.3.6.3. Weitere pharmakologische Anwendung von NO-Donoren in der Gynäkologie und Geburtshilfe

In der Geburtshilfe finden NO-Donoren schon seit über 20 Jahren Verwendung. Sie können antepartum, intrapartum und postpartum verabreicht werden. Der Uterus- und Zervix-relaxierende Effekt kann bei manueller Plazentalösung zur Erleichterung von vaginalen Geburten oder Sectiones (Abouleish und Corn 1994) und auch vor einer manuellen Wendung des Kindes genutzt werden (Smith und Brien 1998). NO-Donoren werden hierbei als intravenöse Bolusgabe verabreicht.

Bei nicht-schwangeren Frauen werden durch eine NO-induzierte Uterusrelaxation dysmenorrhöische Beschwerden gelindert. Hierbei erfolgt die Applikation mittels transdermalen Glyceroltrinitrat-haltigen Pflastern (Moya et al. 2000).

Bei postmenopausalen Frauen wurde man auf NO-Donoren zur Osteoporostherapie aufmerksam. Es gibt erste Studien, in denen eine Erhöhung der Knochendichte nach Verabreichung von NO-Donoren gezeigt werden konnte (Jamal et al. 2013).

Die Reifung der Zervix wird ebenfalls durch NO beeinflusst. Bei einer Schwangerschaftsbeendigung im ersten Trimenon werden NO-Donoren neben den herkömmlich verwendeten Prostaglandinen präoperativ zur Induktion der Zervixreifung verabreicht (Thomson et al. 1997). Ähnlich wie bei der Produktion von NO durch iNOS in

Zellen des unspezifischen Immunsystems führt die lokale Gabe von NO zur Stimulation von Entzündungszellen und zu einer Freisetzung von Zytokinen sowie Proteasen. Diese Effekte induzieren wiederum den Umbau des zervikalen Bindegewebes im Sinne einer Zervixreifung (Ekerhovd et al. 2002). Umgekehrt können Antagonisten der NO-Synthetasen die Reifung der Zervix hemmen. Die iNOS-Inhibitoren stellen in der Prävention von Frühgeburten eine neue Therapieoption dar (Chwalisz und Garfield 1998).

Bei Patientinnen mit Präeklampsie werden NO-Donoren zur Verbesserung der unterplazentaren und fetalen Perfusion eingesetzt. Eine kurzzeitige Normalisierung der Blutdruckwerte sowie eine Senkung des uteroplazentaren Gefäßwiderstandes werden hierbei ohne Beeinträchtigungen der fetalen Perfusion erreicht (Ramsay et al. 1994). Bei Risikopatientinnen für Schwangerschaftskomplikationen, welche mit einer gestörten Plazentation assoziiert sind, wurden NO-Donoren zur Prävention dieser erfolgreich eingesetzt. Auch dieser Effekt hängt mit der Verbesserung der uteroplazentaren Perfusion zusammen (Groten et al. 2012).

In der Schwangerschaft sind die Vorgänge, auf die NO Einfluss hat, komplex und vielseitig. Bis heute sind viele der Mechanismen nur teilweise verstanden, sicher ist jedoch, dass NO eine immense Bedeutung zugeschrieben werden kann, insbesondere hinsichtlich der Relaxation glatter Muskulatur.

2.3.4. Management vorzeitiger Wehen

Zur Prolongation einer Schwangerschaft bei vorzeitiger Wehentätigkeit ist die Tokolyse eine sinnvolle Therapie (Haas et al. 2012). Die Auswahl eines geeigneten Therapeutikums sollte unter Berücksichtigung der ausführlich erläuterten Vor- und Nachteile spezifischer Nebenwirkungen sowie Kontraindikationen der verschiedenen Pharmaka bei jeder Patientin individuell erfolgen. Von einer Kombination mehrerer Tokolytika wird hierbei aufgrund kumulierender Nebenwirkungen abgeraten (de Heus et al. 2009). Auch eine Tokolyse von mehr als 48 Stunden ist nach aktueller Datenlage nicht zu empfehlen. In der durch die Tokolyse gewonnenen Zeit ist eine Lungenreifeinduktion und gegebenenfalls ein Transfer der Schwangeren in ein geeignetes Perinatalzentrum anzustreben. Beide Interventionen haben die Reduktion der perinatalen Morbidität und Mortalität zum Ziel (Di Renzo und Roura 2006). In einer großen Metaanalyse, bei der die etablierten Tokolytika miteinander verglichen wurden, zeigten Indometacin und Kalziumantagonisten die höchste Effektivität für eine

Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden (Haas et al. 2012). Da beide Pharmaka allerdings für diese Indikation nicht zugelassen sind, werden in den meisten deutschen Kliniken Betamimetika zur Tokolyse verwendet. Auch eine hierarchische Einordnung von NO-Donoren ist aufgrund der kleinen Anzahl von Studien noch nicht möglich (Duckitt et al. 2014). Erfolge in der Verbesserung des neonatalen Outcomes, bei gleichzeitig guten Ergebnissen für die Schwangerschaftsprolongation und ein geringes Nebenwirkungsspektrum konnten von Smith et al. gezeigt werden (Smith et al. 2007a). Diese Vorteile einer GTN-Tokolyse sollte in weiteren Studien bestätigt werden, damit sich ihr Einsatz im klinischen Alltag durchsetzen kann.

3 Ziele der Arbeit

Ziel der vorgestellten Studie ist es, die Wirksamkeit des NO-Donors Nitroglycerin zur Behandlung der drohenden Frühgeburt, insbesondere in Bezug auf das neonatale Outcome, zu bewerten.

Im Zentrum der Arbeit stand die Auswertung des Jenaer Tokolyseregisters hinsichtlich der medikamentösen Wehenhemmung mit GTN als first-line Tokolytikum am Universitätsfrauenklinikum für den Zeitraum von 2002 bis 2014. Der lange Zeitraum und die hohe Fallzahl (521) unterscheidet diese Studien von allen bisherigen Publikationen zur Tokolyse mit GTN. Neben der Auswertung der Effektivität, des neonatalen Outcomes sowie der maternalen Nebenwirkungsrate, wurden der Einfluss der Zervixlänge und des Schwangerschaftsalters bei Tokolysebeginn gesondert untersucht. Für eine differenzierte Untersuchung des neonatalen Outcomes wurden die Ergebnisse in Abhängigkeit des Schwangerschaftsalters bei Geburt verglichen. Alle Patientinnen bei denen die Tokolyse mit GTN umgestellt werden musste, wurden gesondert als eine Subgruppe analysiert. Auch eine Darstellung der Veränderung im Verlauf der Jahre ist Teil der Auswertung und half die Entwicklung des Managements vorzeitiger Wehen in einem Zeitraum von 13 Jahren bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen und ermöglichte ggf. vorhandene Tendenzen zu erfassen.

Es wurden patientenbezogene Parameter wie Größe, Gewicht, BMI, Parität, Gravidität, das Schwangerschaftsalter bei Tokolysebeginn, die Tokolysedauer und das Tokolyseende-Partus-Intervall analysiert.

Für die Bewertung der Tokolyseeffektivität waren relevant:

- Die Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden, sieben Tage und bis zur vollendeten 37. SSW
- Die absolute Schwangerschaftsprolongation in Tagen

Für die Überprüfung des Einflusses der tokolytischen Therapie auf das neonatale Outcome wurden die APGAR Werte nach einer, fünf und zehn Minuten, die Mortalitätsrate und die Morbidität (ANS; maschinelle Beatmung; IVH; NEC; Sepsis; andere, schwere Infektionen) der Neugeborenen ausgewertet.

Neben einer Analyse der Gesamtpopulation und der Entwicklung über die Jahre wurden folgende Einteilungen vorgenommen:

- Zervixlänge bei Tokolysebeginn (0 mm; < 15 mm; $\geq 15 < 25$ mm; ≥ 25 mm)
- Schwangerschaftsalter bei Tokolysebeginn (< 28. SSW; $\geq 28. < 31.$ SSW; $\geq 31. < 34.$ SSW)
- Schwangerschaftsalter bei Geburt aller Frühgeborener (< 28. SSW; $\geq 28.< 31.$ SSW; $\geq 31.< 34.$ SSW; $\geq 34.< 37.$ SSW)

Eine Subgruppenanalyse wurde bei Patientinnen, bei denen die GTN-Therapie auf ein anderes Tokolytikum umgestellt wurde, durchgeführt.

4 Methoden

4.1. Studienablauf

In einem Tokolyseregister wurden die Daten aller Patientinnen, die im Zeitraum von 2002-2014 an der Universitätsfrauenklinik mit GTN tokolysiert wurden, erfasst. Daten, für den Zeitraum von 2002 bis 2008, konnten einem bereits bestehenden prospektiv erstellten Register entnommen werden. Dieses Register wurde im Rahmen der Thüringer Tokolyseregisterstudie am Universitätsfrauenklinikum Jena von Schleußner et. al etabliert (Schleussner et al. 2001) und von Frau Dr. Chemnitius im Rahmen einer weiteren Studie fortgeführt (Chemnitius 2012). Daten für die Jahre 2009-2014 wurden retrospektiv erfasst. Somit war es möglich, die Ergebnisse der Tokolyse mit GTN für einen Zeitraum von 13 Jahren auszuwerten. Um eine möglichst hohe Datenqualität zu gewährleisten, bezieht sich die Auswertung der neonatalen Morbidität nur auf den Zeitraum von 2009 bis 2014, da für die vorherigen Jahre die Daten nur unvollständig vorlagen.

4.1.1. Patientenkollektiv

An der Universitätsfrauenklinik Jena wurden zwischen 2002 und 2014 521 Tokolysen mit GTN durchgeführt. Die Daten für die Jahre 2009 bis 2014 wurden den Akten des Archivs der Universitätsfrauenklinik entnommen. Um die fehlenden Daten der Patientinnen, die nicht in Jena entbunden wurden, zu ergänzen, wurden diese Frauen angeschrieben und darum gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Zusätzlich wurden die jeweiligen Kliniken, in denen die Frauen entbunden wurden, angeschrieben, um möglichst zuverlässige Daten das neonatale Outcome betreffend, zu erheben.

Auch auswärts begonnene Tokolysen, Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung, Patientinnen, die auf andere Tokolytika umgesetzt wurden, sowie Mehrlingsgraviditäten wurden berücksichtigt und als solche gekennzeichnet.

Nach den klinikinternen Leitlinien der Universitätsfrauenklinik Jena besteht die Indikation für eine Tokolyse bei zervixwirksamer, objektivierbarer vorzeitiger Wehentätigkeit und einer sonographisch verkürzten Zervixlänge ($< 28+0$ SSW: 30 mm, $\geq 28+0$ SSW: 25 mm) ab der 22. (22+0) bis zur vollendeten 34. SSW (34+0). Als objektivierbare Wehen gelten hierbei mittels CTG registrierte, schmerzhafte, palpable, länger als 30 Sekunden anhaltende Kontraktionen. Diese mussten innerhalb einer 30-minütigen CTG Aufnahme mindestens drei Mal auftreten.

Die Zervixwirksamkeit der Wehen wurde durch eine transvaginale, sonographische Zervixlängenmessung festgestellt.

Primäre Kontraindikationen für eine Tokolyse sind mütterliche oder kindliche Pathologien, die eine dringende Beendigung der Schwangerschaft erfordern. Zu diesen zählen laut ACOG Leitlinien eine akute kindliche Notsituation, Chorioamnionitis, Eklampsie, schwere Präeklampsie, intrauteriner Fruchttod bei einem Einling, kindliche Reife (> 34+0 Schwangerschaftswoche) oder eine mütterliche hämodynamische Instabilität (American College of Obstetricians and Gynecologists und Committee on Practice 2012). Kontraindikationen der speziellen Tokolytika wurden in den entsprechenden Unterkapiteln erwähnt.

4.1.2. Aufnahmediagnostik

Die Diagnosestellung einer drohenden Frühgeburt und somit die Verifizierung der Indikation zur Tokolyse erfolgte, mittels unten genannter Methoden durch den jeweiligen Stationsarzt. Ziel der Diagnostik ist, neben der Feststellung objektivierbarer Wehen, eine Abklärung möglicher Ursachen (Schneider et al. 2011) wie beispielsweise ascendierende Infektionen, Plazentainsuffizienz, uterine Anomalien oder Fruchtwasseränderungen. Mit einfachen diagnostischen Mitteln kann auch der Grad bereits eingetretener Frühgeburtsbestrebungen objektiviert werden (Zervixwirksamkeit der Wehen, vorzeitiger Blasensprung, Wehencharakteristika).

Aufnahmediagnostik:

- Anamneseerhebung
- CTG
- vaginale pH-Wert Bestimmung
- manuelle Palpation der Zervix
- Spiegeleinstellung mit Zervixbeurteilung und Zervixabstrich
- Vaginalsonografie
- geburtshilflicher Ultraschall
- Labordiagnostik: Aufnahmelabor inkl. CRP, Urinstatus und ggf. plasmatische Gerinnung

4.1.2.1. Untersuchungsmethoden

4.1.2.1.1. Anamneseerhebung

Bei der Anamneseerhebung konnten Dauer, Stärke und Häufigkeit der Wehen erfragt werden. Auch nach wässrigen oder blutigen Abgängen, menstruationsähnlichen Beschwerden, Rückenschmerzen, Schmerzen beim Wasserlassen oder Ausfluss wurde explizit gefragt. Angaben hierzu können wichtige Hinweise für die Ursache der vorzeitigen Wehentätigkeit liefern. Die ausführliche Anamnese beinhaltet selbstverständlich alle weiteren relevanten patientenbezogenen Angaben, wie Größe, Gewicht vor der Schwangerschaft, Alter, Grunderkrankungen, berufliche und familiäre Situation, Verlauf und Anzahl weiterer Schwangerschaften etc.

4.1.2.1.2. Kardiotokographie

Mit dem Kardiotokogramm können Herzfrequenz und Bewegungen des Kindes, parallel zu uterinen Kontraktionen der Mutter, erfasst werden. Bei Aufnahme erfolgte eine mindestens 30-minütige CTG-Ableitung. Diese wurde täglich ca. zwei Mal routinemäßig wiederholt und zusätzlich, bei Verdacht auf therapieresistente Wehentätigkeit oder fetale Zustandsänderungen, erneut durchgeführt.

Die Signalgewinnung der Herztöne und Kindsbewegungen erfolgte mittels Dopplerultraschall-Transducer, die Registrierung der Wehentätigkeit durch einen abdominal applizierten Druck-Transducer. Nur wenn die Signalausfallrate unter 15 % lag, galt das CTG als auswertbar.

Zur Auswertung wurde der nach DGGG-Leitlinien empfohlene FIGO-Score herangezogen, in dem verschiedene Parameter (Oszillationsamplitude, Akzelerationen, Dezelerationen und die Basallinie) mittels Punktesystem bewertet werden (*Tab. 1*). Die berechnete Gesamtpunktzahl erlaubt eine Einordnung in pathologische, suspekte und normale Ergebnisse. Das CTG liefert für die Wehenfrequenz, nicht jedoch für die Wehenstärke, exakte Ergebnisse, denn die Signalgewinnung wird von diversen Faktoren, wie beispielsweise dem Anteil des subkutanen Fettgewebes, beeinflusst. Für die Beurteilung der Stärke von Kontraktionen ist die manuelle Palpation die beste Methode (Hösli 2011).

Tab. 1: FIGO score: CTG-Beurteilung nach den DGGG-Leitlinien 2008 (modifiziert nach FIGO 1987; RCOG 2001) (Schneider et al. 2011)

Parameter	normal	suspekt	pathologisch
FHF-Baseline [bpm]	110–150	100–109 151–170	< 100 > 170 sinusoidal
Oszillations- amplitude (Band- breite) [bpm]	≥ 5	< 5 (≥ 40 min) > 25	< 5 (≥ 90 min)
FHF-Akzelerationen	vorhanden, sporadisch	vorhanden, periodisch (mit jeder Wehe)	fehlen > 40 min (Bedeutung noch unklar)
FHF-Dezelerationen	keine	frühe/ variable Dezele- rationen, einzelne ver- längerte Dezelerationen bis 3 min	atypische variable Dezele- rationen, späte Dezelerationen, ein- zelne verlängerte Dezele- rationen > 3 min

4.1.2.1.3. Vaginale pH-Wert Bestimmung

Der vaginale pH-Wert wurde mit Hilfe von Test-Streifen bestimmt. Eine pH-Wert Erhöhung diente, neben einem positiven Keimnachweis, als Marker für eine bakterielle Vaginose. Bei einem vaginalen pH > 4,4 besteht der klinische Verdacht auf eine Kolpitis (Schneider und Groten 2014).

4.1.2.1.4. Manuelle Palpation der Zervix uteri

Eine vaginale Tastuntersuchung im gynäkologischen Untersuchungsstuhl erfolgte zur Beurteilung zervikaler Veränderungen und der Erfassung von Konsistenz und Reife des Muttermundes. Veränderungen der Zervix und des Muttermundes gehen einer Frühgeburt voraus und können mit dem Scoring-System nach BISHOP beurteilt werden (Bishop 1964) (Tab. 2 und 3).

Tab. 2: Bishop-Score nach Schneider et al. (2011)

Punkte	0	1	2	3
Höhe des vorangehenden Teils [cm]*	–3	–2	–1/0	+1
Dilatation des Muttermundes [cm]	geschlossen	1–2	3–4	5–6
Portioverkürzung [%]	0–30	40–50	60–70	≥80
Portiokonsistenz	derb	mittelweich	weich	
Position der Portio	sakral	mediosakral	medial	

* Bezogen auf die Interspinalenebene

Tab. 3: Ergebnisinterpretation Bishop-Score (Kiechle 2011)

Ergebnis Bishop score [Punkte]	Interpretation
> 3	drohende Frühgeburt
< 7	Geburtseinleitung mit Prostaglandinen
> 7	Geburtsreife: Einleitung mit Oxytozin möglich

4.1.2.1.5. Spiegeleinstellung und Abstrichentnahme mit mikrobiologischer Untersuchung
Hinweise auf Entzündungen, Blutungen oder einen Fruchtwasserabgang konnte eine Spekulumuntersuchung geben. Eine Abstrichentnahme erfolgte, um eine vorliegende pathologische Keimbesiedlung auszuschließen oder zu bestätigen. Auf einem sterilen Watteträger wurden hierfür Proben aus dem hinteren Drittel der Vaginalwand und der Zervixoberfläche entnommen und in Nährflüssigkeit gegeben. Im mikrobiologischen Institut der Universitätsfrauenklinik Jena wurden die Proben analysiert. Es wurde darauf geachtet, die Abstrichentnahme vor der digitalen Untersuchung durchzuführen, um das Kontaminationsrisiko zu minimieren.

4.1.2.1.6. Vaginalsonografie

Die transvaginale Sonographie (TVS) ist die beste Methode zur Bestimmung der Zervixlänge (Gomez et al. 1994). Auch der innere Muttermund kann hierbei beurteilt werden.

Da eine Verkürzung der Zervixlänge mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit einhergeht, zählt diese zu den Indikationskriterien einer tokolytischen Intervention. Die TVS wurde vor Therapiebeginn durchgeführt und wöchentlich sowie nach Therapieende oder vor Entlassung wiederholt. Alle Messungen wurden schriftlich und fotografisch dokumentiert und den Patientenakten beigelegt. Die Untersuchung erfolgte in Rückenlage bei entleerter Harnblase mit einer 7,5 oder 5 MHz Vaginalsonde mit Ultraschallkondom. Es ist darauf zu achten, dass das Verhältnis von vorderer und hinterer Muttermundlippe 1:1 beträgt. Auch ein Druck der Sonde auf den Zervixkanal sollte vermieden werden, da dieser zu falsch hohen Messungen führen kann. Nach dreimaliger Wiederholung der Messung wurde der kürzeste Wert dokumentiert. Bei einer Trichterbildung der inneren Portio wurde die Restzervixlänge gemessen. War die Zervix verstrichen, wurde dies als eine Länge von 0 mm dokumentiert.

Eine Verkürzung der Zervix liegt bei folgenden Werten vor: $< 28+0 \text{ SSW} \leq 30\text{mm}$; $\geq 28+0 \text{ SSW} \leq 25\text{mm}$. Oberhalb dieser Grenzen ist die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt innerhalb einer Woche gering (Schneider et al. 2011).

4.1.2.1.7. Geburtshilflicher Ultraschall

Die abdominelle Sonografie einschließlich Dopplersonographie und Biometrie diente der Beurteilung der fetalen Lage, des fetalen Zustands, der Fruchtwassermenge sowie der Plazentalokalisation. Es wurden Ultraschallgeräte der Firma GE®, Toshiba® und Phillips® mit entsprechenden Abdominalschallköpfen (3-5MHZ) verwendet.

4.1.2.1.8. Laborchemische Untersuchungen

Bei Aufnahme wurden folgende Laborparameter mittels venöser Blutentnahme bestimmt: Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Serumelektrolyte, ASAT, ALAT, Lipase, Amylase und CRP. Gegebenenfalls erfolgte eine zusätzliche ebenfalls venöse Blutentnahme zur Bestimmung der plasmatischen Gerinnung. Für die Urindiagnostik wurden die Frauen gebeten, eine Mittelstrahlurinprobe abzugeben. Die laborchemische Bestimmung der Werte erfolgte durch das Institut für klinische Chemie des Universitätsklinikums Jena.

4.1.3. Medikation

4.1.3.1. Dosierung und Art der Anwendung von Nitroderm TTS®

Die Applikation von Glyceroltrinitrat erfolgte in Form von Pflastern. Diese wurden auf die Haut unterhalb der Nabelgegend oder auf den Oberschenkel aufgeklebt. Ein Pflaster Nitroderm TTS® 10 (Novartis) enthält 50 mg des Wirkstoffes Glyceroltrinitrat. Bei einer Freisetzungsrate von 0,4 mg/h können hierbei 10 mg des Wirkstoffes innerhalb 24 Stunden aufgenommen werden. Initial wurden jeweils zwei Pflaster aufgeklebt, was einer Dosis von 20 mg mit einer Freisetzungsrate von 0,8 mg/h entsprach. Alle 24 Stunden war ein Pflasterwechsel notwendig. Sistierte die Wehentätigkeit nach 24 Stunden, konnte die Dosis halbiert werden. Blieben nach Dosisreduktion weitere Frühgeburtsbestrebungen aus, konnte die Tokolyse ausschleichend beendet werden. Traten bei der Patientin erneut vorzeitige, zervixwirksame Wehen vor der vollendeten 33. SSW (34+0) auf, war nach erneuter Abklärung von Kontraindikationen eine weitere medikamentöse Wehenhemmung indiziert.

4.1.3.2. Kombinationstokolysen

Bei einem Schwangerschaftsalter < 32. SSW und dem Verdacht einer subklinischen Infektion als Ursache der vorzeitigen Wehentätigkeit wurden die Pflastertokolyse in manchen Fällen mit Indometacin (initial 100mg p.o. dann 3x50mg) für maximal 48 Stunden kombiniert.

Indometacin senkt die entzündungsbedingte, körpereigene Produktion von Prostaglandinen. Prostaglandine wiederum führen zu einer Zervixreifung. Dieses Therapieregime steht im Widerspruch zu den aktuellen Handlungsempfehlungen bei vorzeitiger Wehentätigkeit, die aufgrund kumulierender Nebenwirkungen bei unzureichender Verstärkung der Effektivität von einer Kombination der Tokolytika abratet.

4.1.3.3. Begleitmedikation

4.1.3.3.1. Glukokortikoide

Glukokortikoide ergänzen die medikamentöse Tokolyse, da sie transplazentar übertreten und die fetale Lungenreifung induzieren. Bei allen Patientinnen erfolgte die Gabe von Glukokortikoiden in Form intramuskulärer Injektionen von 2x 12mg Betamethason im Abstand von 24 Stunden, sofern dies möglich war. Frauen, die unmittelbar nach Tokolysebeginn entbunden wurden, also keine 24 Stunden zwischen der ersten Glukokortikoidgabe und dem Entbindungszeitpunkt verstreichen konnten, erhielten nur einmalig Betamethason. Eine routinemäßige Wiederholung der Lungenreifeinduktion erfolgte nicht. Die Vervollständigung einer solchen Lungenreifeinduktion stellt das zentrale Ziel der Tokolyse dar.

4.1.3.3.2. Antibiose

Bei Vorliegen einer bakteriellen Vaginose wurde eine antibiotische Therapie begleitend zur Tokolyse verabreicht. Die Indikation zur Lokalbehandlung bestand bei einem vaginalen pH-Wert > 4,4 und dem klinischen Verdacht auf eine Kolpitis. Zur Therapie wurde eine Lokaltherapie mit dem Antiseptikum Traumasept über drei Tage und anschließend, zur Wiederherstellung der physiologischen vaginalen Laktobakterienbesiedlung, Gynoflor, über fünf Tage verabreicht. Bei Fruchtblasenprolaps, Blasensprung oder mütterlichen Infektionszeichen erfolgte zusätzlich eine systemische antibiotische Therapie. Bei Keimnachweis erfolgte die Wahl des Antibiotikums nach Antibiogramm und in allen anderen Fällen entsprechend des jeweiligen Klinikstandards. Die Patientinnen wurden u. a. mit Cefuroxim 3x 500 mg/d, Meropenem 3x 500 mg/d, Cefotaxim 2x 2 g/d + Ampicillin 3x 2 g/d oder (bei Penicillinallergie) Clindamycin 3x 600 mg/d jeweils über fünf Tage behandelt. Die Therapieeinleitung erfolgte auch schon bei klinischem Verdacht und wurde, je nach mikrobiologischem Ergebnis, weitergeführt oder abgesetzt. Zu Infektzeichen der Mutter zählten Fieber, ein CRP-Anstieg, ein auffälliger Urinstatus im Sinne eines Harnwegsinfektes,

eine signifikanten Bakteriurie (ab einer Keimzahl von $> 10^4$) oder ein Keimnachweis im Vaginalabstrich.

4.1.3.4. Weitere Begleitmaßnahmen und Kontrollparameter

Zur Überwachung wurden während der Tokolysetherapie täglich drei CTG-Ableitungen von mindesten 30 Minuten Länge alle sechs Stunden durchgeführt. Ebenfalls erfolgten täglich Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen zur Registrierung möglicher kardialer Nebenwirkungen. Die transvaginale sonographische Messung der Zervixlänge erfolgte einmal pro Woche sowie vor Entlassung. Die klinisch-laborchemischen Untersuchungen wurden alle zehn Tage routinemäßig wiederholt, bei plötzlich auftretenden Zeichen einer Infektion auch früher. Eine körperliche Entlastung der Patientinnen konnte durch die stationäre Aufnahme gewährleistet werden. Das Einhalten einer absoluten Bettruhe wurde jedoch nicht angeordnet.

4.1.3.5. Dauer der Tokolysetherapie

Die Dauer der tokolytischen Therapie richtete sich nach der individuellen Wirksamkeit. Von einer solchen konnte nach 24 Stunden Wehenfreiheit ausgegangen werden. Um Langzeittokolyse zu vermeiden, wurde bei allen Patientinnen nach 48 Stunden bzw. nach erfolgter Gabe der Lungenreifeinduktion eine Dosisreduktion angestrebt.

4.1.3.6. Umsetzen oder Abbruch der Therapie

Bei einigen Patientinnen musste die Therapie mit GTN abgebrochen oder auf ein anderes Tokolytikum umgesetzt werden. Ursachen für eine solche Umstellung waren Nebenwirkungen oder die Wirkungslosigkeit der Therapie. Die häufigste Nebenwirkung waren Kopfschmerzen. Übelkeit und Schwindel traten vereinzelt auf, führten aber nicht zu einer Therapieumstellung. Persistierende Wehentätigkeit oder die weiter fortschreitende Öffnung des Muttermundes waren Anzeichen für die Wirkungslosigkeit der Therapie und machten die Umstellung auf ein anderes Tokolytikum notwendig. Bei der Auswahl des Alternativtokolytikums wurde sich an den klinikinternen Leitlinien, unter Berücksichtigung pharmakospezifischer Nebenwirkungen, orientiert (Schneider und Groten 2014). Ein Therapieabbruch war bei vital bedrohlichen Komplikationen der Mutter oder des Kindes, bei neu aufgetretenen Kontraindikationen für GTN (z. B. Hypotonie, Migräne) oder geburtshilflichen Komplikationen indiziert. Um diese

Situationen rechtzeitig zu erkennen, war eine Re-Evaluation des Therapieschemas bei jeder Änderung des subjektiven oder objektivierbaren Patientenzustandes erforderlich.

4.1.4. Geburt und Neugeborene

4.1.4.1. Geburt

Bei allen Frauen wurden der Geburtsmodus und das Geburtsdatum festgehalten. Bei den Geburtsmodi wurden eine spontane Geburt, primäre und sekundäre Sektio cesarea, operativ vaginale Geburten und Notsektionen unterschieden.

4.1.4.2. Neonatales Outcome

Um das neonatale Outcome bewerten zu können, wurden kindliche Parameter den mütterlichen und kindlichen Patientenakten entnommen. Hierzu zählten Länge und Gewicht der Neugeborenen, venöser und arterieller Nabelschnur pH-Wert, der APGAR-Score nach einer, fünf und zehn Minuten und bei Verlegung des Kindes die Verlegungsursache. Zur weiteren Beurteilung wurden Angaben zu Fehlbildungen, der ANS Grad, der Einsatz von CPAP, PEEP oder eine Surfactantgabe, das Auftreten einer intraventrikulären Hämorrhagie, Komplikationen wie NEC, Sepsis sowie andere, schwere Infektionen und die Mortalität ausgewertet. Bei Mehrlingen gingen die Daten des erstgeborenen Kindes in die Analyse ein.

4.1.5. Dokumentation

Die Dokumentation der Aufnahmediagnostik, des weiteren Therapiemanagements, des Geburtsverlaufes, sowie ggf. eines stationären Aufenthaltes des Kindes oder der Kinder, erfolgte primär in Patientenakten. Alle studienrelevanten Daten wurden sekundär in das Tokolyseregister aufgenommen.

4.2. Statistik

4.2.1. Datenerfassung und Verarbeitung

Zuvor in der Patientenakte dokumentierte, studienrelevante Patientendaten wurden in das elektronisch geführte Register (auf Basis von EXCEL für Windows 7) übertragen. Für sämtliche

statistischen Berechnungen wurde das Programm SPSS 22.0 (Statistical Package for social Sciences) verwendet. Tabellen und Grafiken wurden mit Word 2013 und SPSS 22.0 erstellt.

4.2.2. Statistische Verfahren

Quantitative Daten wurden mithilfe von Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und der Anzeige von Häufigkeiten sowie deren prozentuale Anteile beschrieben. Eine graphische Darstellung erfolgte mit Hilfe von Balken-, Linien- und Kreisdiagrammen, Darstellungen nach Kaplan Meier sowie Boxplots. Zur Testung auf signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurde bei kategorialen Variablen der Exakte Test nach Fisher und bei metrischen Variablen der T-Test verwendet. Bei mehr als zwei Gruppen und metrischen Variablen erfolgte die Testung auf signifikante Unterschiede mithilfe einer Varianzanalyse (ANOVA). Für die Annahme einer statistischen Signifikanz wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % gefordert ($p \leq 0,05$).

Eine bi- bzw. multivariate logistische Regressionsanalyse erfolgte zur Beurteilung von Einflussfaktoren auf eine kategoriale Variable.

4.2.3. Datenauswertung

Als erster Schritt wurde die Gesamtpopulation betrachtet. Die Analyse patientenbezogener Eigenschaften und tokolysebezogener Parameter half die Patientenpopulation zu charakterisieren. Die Auswertungen der Tokolyseeffektivität und des neonatalen Outcomes der Gesamtpopulation erbrachte Referenzwerte für spätere Analysen und ermöglichte den Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien.

In einem zweiten Schritt wurde der zeitliche Verlauf oben genannter Parameter ausgewertet. Außerdem wurde im Jahresverlauf die Anzahl der GTN-Tokolyse, der Gesamtgeburtzahl gegenübergestellt, der jeweilige Geminianteil berechnet und für die Jahre 2009-2014 die prozentuale Verteilung aller verwendeten Tokolytika ausgewertet.

Weiterhin wurde die Gesamtpopulation in Abhängigkeit der Zervixlänge und der SSW bei Tokolysebeginn in jeweils vier Gruppen unterteilt. Es wurden die Tokolyseeffektivität und die Schwangerschaftsprolongation in Abhängigkeit der Zervixlänge bei Tokolysebeginn untersucht. Neben der Tokolyseeffektivität wurde in Abhängigkeit der SSW bei Tokolysebeginn auch das neonatale Outcome ausgewertet.

Da die Zunahme von Mehrlingsschwangerschaften eine der Ursachen für die anhaltend hohe Rate von Frühgeburten in westlichen Industrienationen darstellt, wurde die Effektivität sowie das neonatale Outcome der GTN-Tokolyse bei Gemini ausgewertet und mit den Ergebnissen

der Einlinge verglichen. Die patienten- und tokolysespezifischen Parameter aller Geminipatientinnen wurde mit denen der Mütter, die Einlingsgraviditäten austrugen, verglichen. Es wurden die Frühgeborenen eingeteilt in *extremely preterm* (< 28. SSW), *very preterm* (28. bis < 32.SSW), *moderate preterm* (32. bis < 34. SSW) oder *late preterm* (34. bis < 37. SSW) und jeweils der prozentuale Anteil ermittelt. Gruppenspezifisch wurde ausgewertet, bei wie vielen eine Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden bzw. sieben Tage erfolgreich war und wie das neonatale Outcome ausfiel.

Alle Patientinnen, bei denen eine Therapieumstellung erfolgte, stellten eine Subgruppe dar. Nachdem die Verteilung der Ursachen für die Therapieumstellung bestimmt wurde, konnten alle Frauen, bei denen GTN keine ausreichende Wirkung gezeigt hatte, auf charakteristische patienten- und tokolysespezifischen Parameter untersucht werden. Weiterhin wurde ausgewertet, wieviel Zeit bis zur Therapieumstellung verstrich.

5 Ergebnisse

5.1. Tokolyseeffektivität und neonatales Outcome in der Gesamtpopulation

Die retrospektive Beobachtungsstudie erfasste Daten von 521 Patientinnen, die in dem Zeitraum von 13 Jahren (2002-2014) mit GTN aufgrund vorzeitiger Wehentätigkeit und drohender Frühgeburt behandelt wurden.

5.1.1. Patientenbezogene Parameter

478 Patientinnen erhielten ausschließlich GTN-Pflaster, 45 Frauen (8,6 %) wurde zusätzlich Indometacin verabreicht. Die Patientinnen waren im Durchschnitt 28 Jahre alt, 166 cm groß und normalgewichtig (BMI 21,1). Die meisten Frauen waren das erste Mal schwanger (*Tab. 4, Abb.5-8*).

Tab. 4: Fallzahl, Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median und der jeweils größte und kleinste Wert (Min-Max) der patientenbezogenen Parameter.

	Alter [a]	Größe [cm]	BMI [kg/m ²]	Gewicht [kg]	para	grav
Fallzahl	521	512	432	434	521	521
MW ± SD	28,1±5,6	166,0±6,9	21,9±3,8	60,6±11,5	0,5±0,9	1,9±1,3
Median	28,0	166,0	21,1	59,0	0,0	1,0
[Min-Max]	14-44	109-186	14,8-42,2	43,0-117,0	0-8	1-11

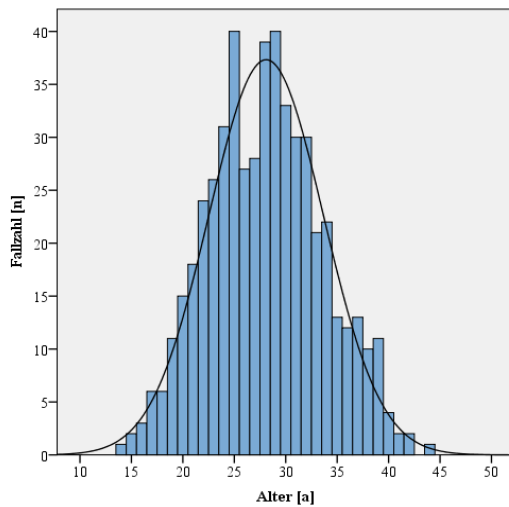


Abb. 5: Alter der Frauen in Jahren (Normalverteilung)

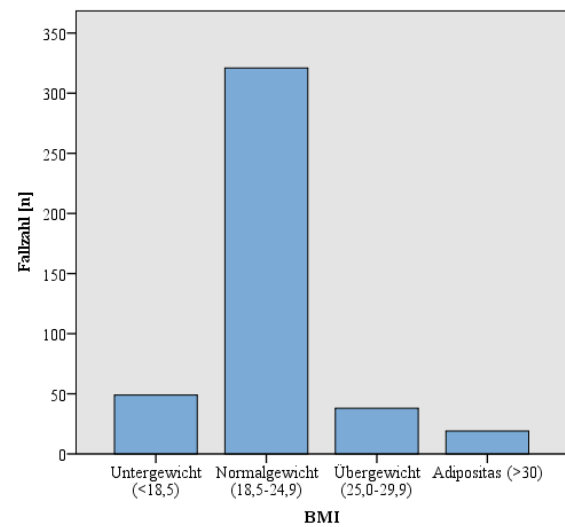


Abb. 6: Body-Mass-Index der Frauen; Einteilung in Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas

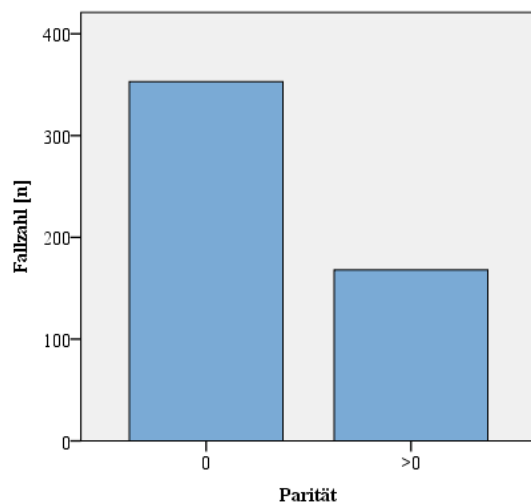


Abb. 7: Anzahl der Geburten (0= erste Geburt; > 0 = bereits vorangegangene Geburten)

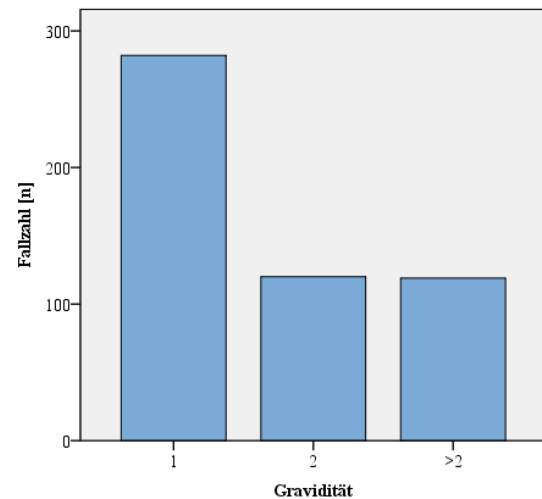


Abb. 8: Anzahl der Schwangerschaften incl. der aktuellen

Ein Großteil der Frauen war zu Beginn der Therapie in der 30. Woche schwanger und wurde in der 36. Woche entbunden (*Abb. 10*). Die Zervixlänge bei Tokolysebeginn betrug im Schnitt 20 mm. In Übereinstimmung mit dem berechneten Median von drei Tagen ist in *Abb. 9* deutlich zu sehen, dass die meisten Frauen kürzer als vier Tage tokolysiert wurden. Aufgrund einer großen Streubreite der Werte für die Tokolysedauer errechnet sich jedoch ein Mittelwert von sechs Tagen. Bei der Schwangerschaftsverlängerung liegen Mittelwert (43) und Median (42) wieder dichter beieinander (*Tab. 5*).

Tab. 5: Fallzahl, Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median und der jeweils größte und kleinste Wert (Min-Max) der therapiebezogenen Parameter (SSW und Zx-Länge bei Therapiebeginn) sowie der Therapieergebnisse (Tokolysedauer, SS-Verlängerung, Tokolyseende-Partus-Intervall (TPI) und die SSW bei Geburt).

	SSW Beginn [d]	Zx-Länge Beginn [mm]	Tokolyse- dauer [d]	SS-Ver- längerung [d]	TPI [d]	SSW Geb. [d]
Fallzahl	521	502	516	468	464	469
MW ± SD	203,8±22,5	22,7±11,5	6,2±9,5	43,3±30,3	36,7±30,1	248,0±30,7
Median	207,0	20,3	3,0	42,0	34,0	257,0
[Min-Max]	154-238	0-56	0-80	0-117	0-111	161-326

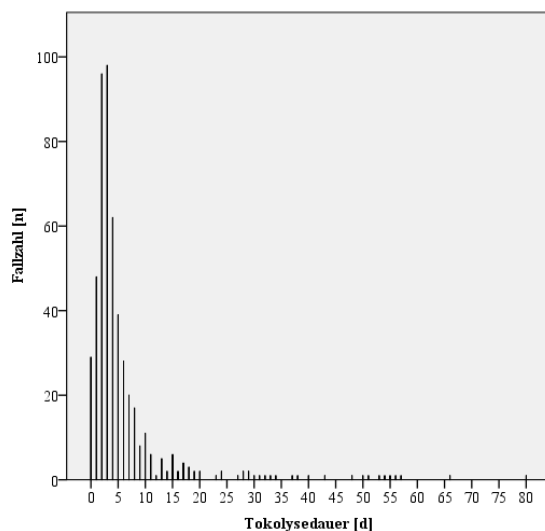


Abb. 9: Fallzahlen für die jeweilige Tokolysedauer (in Tagen)

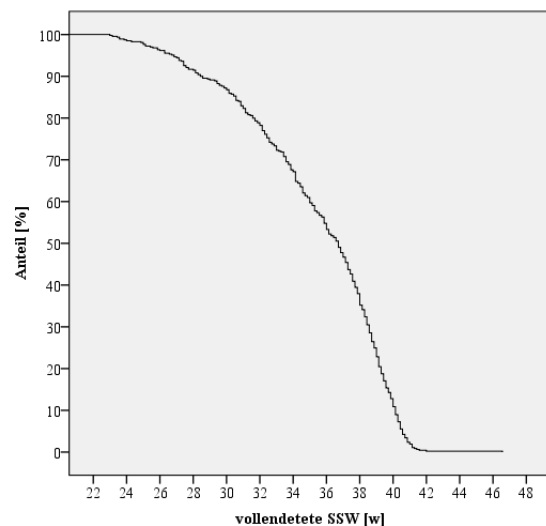


Abb. 10: Prozentualer Anteil der Frauen, welche die jeweilige SSW vollendeten (Darstellung nach Kaplan Meier)

5.1.2. Tokolyseeffektivität (48 h; 7 d; 37. SSW)

Eine Schwangerschaftsprolongation um 48 Stunden konnte bei fast allen Patientinnen erreicht werden (93,9 %). Auch das Ergebnis für die erfolgreiche Verlängerung um sieben Tage ist mit 84 % sehr gut. Eine Frühgeburt konnte allerdings bei über der Hälfte der Frauen (52,3 %) nicht verhindert werden (*Tab. 6*).

Tab. 6: Tokolyseeffektivität: Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden, sieben Tage und bis zur vollendeten 37. SSW

	Fallzahl (n)	erreicht [%]	nicht erreicht [%]
48 h	508	93,9	6,1
7 d	501	84,0	16,0
vollendete 37. SSW	474	47,7	52,3

5.1.3. Geburtsmodus

Über die Hälfte der Patientinnen (51,5 %) konnte spontan entbunden werden. Von den in 43,6 % der Fälle durchgeführten Sektio caesarea waren zehn (4,9 %) eine Notsektio (*Tab. 7*).

Tab. 7: Prozentuale Verteilung auf die unterschiedlichen Entbindungsmodi

Entbindungsmodus	% (n=470)	
spontan	51,5	
Vaginal operativ	4,6	
Sektionen gesamt	43,6	
	davon primäre	49,8
	sekundäre	45,3
	davon Notsektio	4,9

Die Frauen wurden in Abhängigkeit der Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung in drei Gruppen eingeteilt. Hierbei wird deutlich, dass der Anteil von Spontangeburt mit zunehmenden Gestationsalter ansteigt (*Abb. 11*). Er steigt von 15,4 % (extreme Frühgeborene) auf 70,5 % (Reifgeborene). Gleichzeitig sinkt der Anteil durchgeführter Sektionen von 84,7 % (extreme Frühgeborene) auf 61,7 % bei alle übrigen Frühgeborenen und beträgt bei den Reifgeborenen nur noch 21,0 %. Den jeweils größten Anteil machen hierbei primäre Sektion aus. Der Anteil vaginal operativ entbundener Kinder steigt mit zunehmenden Gestationsalter um ein Vielfaches. Bei keiner der extremen Frühgeburten und bei zwei Prozent der übrigen Frühgeburten kamen diese Methoden zum Einsatz, wohingegen insgesamt 8,5 % der Mütter Reifgeborener vaginal operativ entbunden wurden.

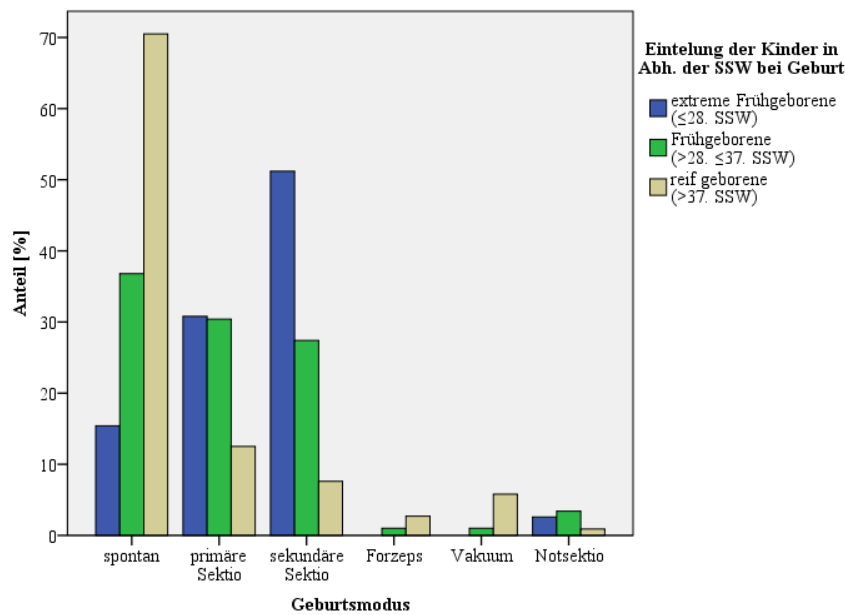


Abb. 11: Darstellung des Geburtsmodus in Abh. der SSW bei Geburt

5.1.4. Neonatales Outcome

Alter, Gewicht, Länge, pH-Wert und APGAR-Werte

Insgesamt 52,3 % aller Kinder wurden vor der 37. SSW geboren. Die Verteilung der Kinder auf verschiedene Altersgruppen ist *Tab. 8* zu entnehmen.

Die Kinder wogen zwischen 180 und 4550 g und waren zwischen 22 und 58 cm lang (*Abb. 12*). Die Neugeborenen waren etwas häufiger männlichen Geschlechts (52,5 %). Über die Hälfte der Kinder (56 %) wog zum Zeitpunkt der Geburt mehr als 2500 g und nur zwei Kinder (0,4 %) unter 500 g (*Abb. 14*). Der arterielle Nabelschnur pH-Wert lag bei 85 % über 7,2 (*Abb. 13*). Zwar gab es Kinder mit sehr schlechten APGAR Werten, der Großteil erzielte jedoch Ergebnisse von acht oder neun Punkten, für die drei Messzeitpunkte eine, fünf und zehn Minuten nach der Geburt (*Abb. 15*). Unter den Kindern mit sehr schlechten APGAR-Werten sind beispielsweise auch Neugeborene, die noch in der Perinatalperiode verstarben.

Tab. 8: Fallzahl und prozentualer Anteil der Neugeborenen, Einteilung in die jeweiligen Altersgruppen der Frühgeborenen (*extremly, very, moderate und late preterm*), Reifgeborenen (*term*) und übertragenen (*postterm*) Kinder.

Alter der Kinder [SSW] (n=469)	Fallzahl (n)	Anteil [%]
< 28. (<i>extremly preterm</i>)	39	8,3
≥ 28.< 32. (<i>very preterm</i>)	60	12,8
≥ 32.< 34. (<i>moredate preterm</i>)	53	11,3
≥ 34.< 37. (<i>late preterm</i>)	93	19,8
≥ 37.< 42. (<i>term</i>)	222	47,3
≥ 42. (<i>postterm</i>)	2	0,4

Tab. 9: Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median und der jeweils kleinste und größte Wert (Min-Max) wichtiger neonatal erhobener Parameter sowie des APGAR Scores für die Zeitpunkte eine, fünf und zehn Minuten nach der Geburt.

	Gewicht[g] n=466	Länge [cm] n=442	NA pH n=432	NV pH n=356	APGAR 1 n=452	APGAR 5 n=452	APGAR 10 n=450
MW ± SD	2530±928	46,3±5,6	7,27±0,08	7,33±0,08	7,54±1,84	8,54±1,39	9,18±1,05
Median	2670	48,0	7,29	7,34	8	9	9
[Min-Max]	180-4550	22,0-58,0	6,78-7,49	6,73-7,56	0-10	0-10	1-10

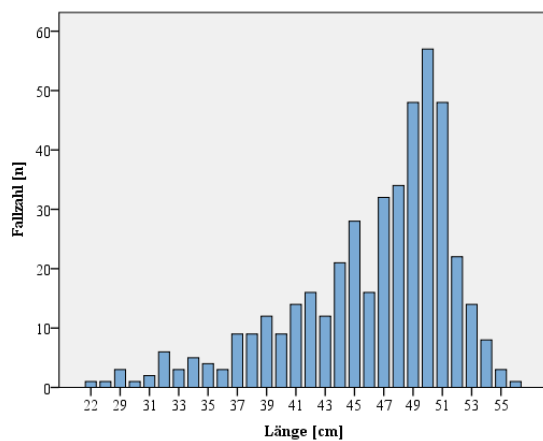


Abb. 12: Verteilung der Länge der Kinder (in cm)

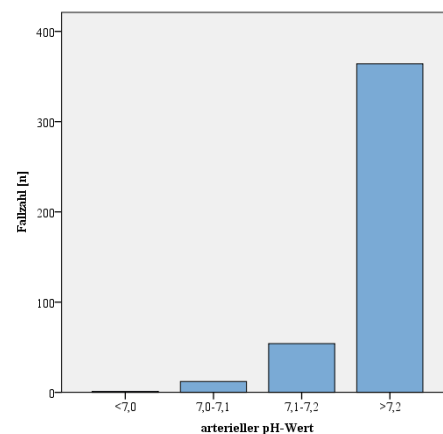


Abb. 13: Arteriellen Nabelschnur pH-Werte der Kinder: normwertig (> 7,2); grenzwertig (7,1-7,2); mittelgradige Azidose (7,0-7,1); schwere Azidose (< 7,0)

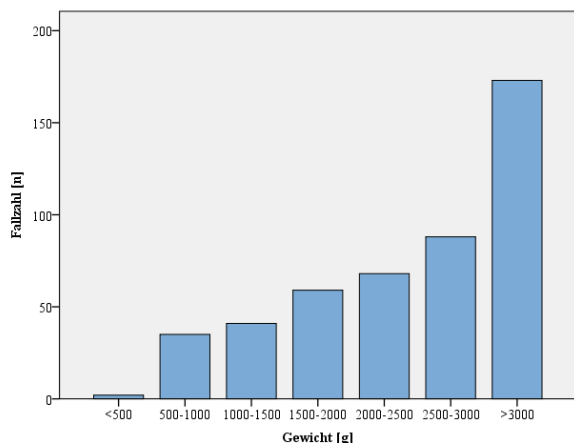


Abb. 14: Verteilung des Gewichts der Kinder (in g)

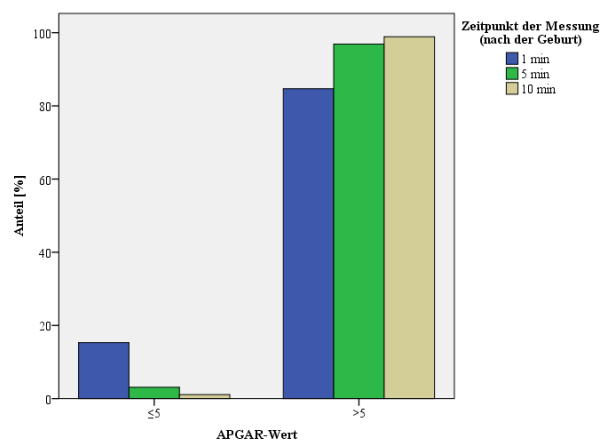


Abb. 15: Verteilung der APGAR Werte nach einer, fünf und zehn Minuten (jeweils ≤ 5 und > 5)

Verlegung

Ob eine Verlegung des Kindes nach der Geburt notwendig war oder es bei seiner Mutter bleiben konnte, war in 434 Fällen bekannt. 52,8 % dieser Kinder wurden auf eine Neugeborenen-Intensivstation verlegt. Die Ursache für eine Verlegung stellte in den meisten Fällen die Frühgeburtlichkeit dar (51,1 %). Respiratorische Anpassungsstörungen, die zweithäufigste Verlegungsursache (32,7 %), ist oft eine Folge von Frühgeburtlichkeit, wurde hier aber separat aufgeführt. Nur bei 24 (10,5 %) der verlegten Kinder war die Ursache der Verlegung eine Sepsis oder eine andere, intrauterin erworbene, Infektion (Tab. 10; Abb. 16).

Tab. 10: Verlegungsursachen, Fallzahlen und der prozentuale Anteil aller verlegten Kinder

Verlegungsursache	Fallzahl (n=229)	Anteil [%]
FG/ hypotrophes NG/ extreme Unreife	117	51,1
resp. Anpassungsstörungen/ resp. Insuffizienz	75	32,7
SGA	2	0,9
Sepsis/ V. a. Infektion	24	10,5
Asphyxie	2	0,9
Fehlbildungen	9	3,9

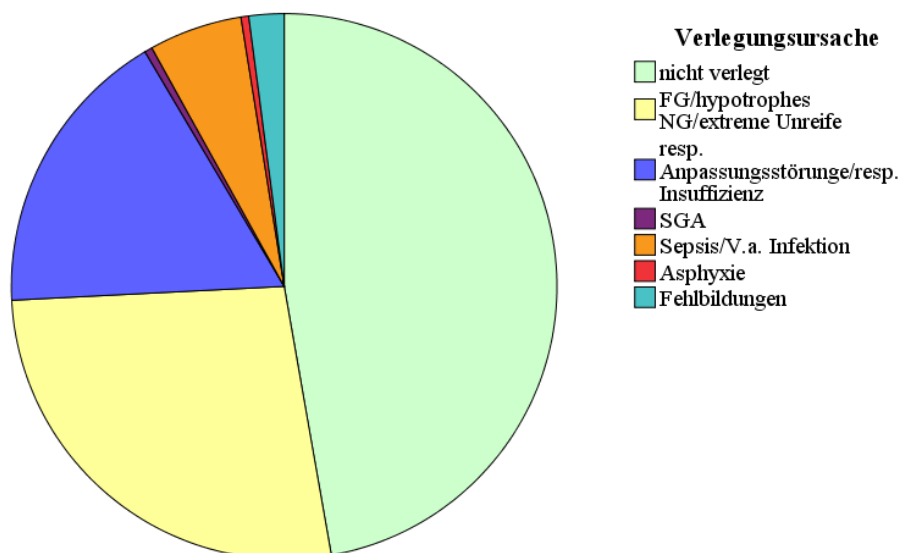


Abb. 16: Anteile [%] der Verlegungsursachen und nicht-verlegte Kinder (grün)

Fehlbildungen

Die Fehlbildungsrate (n=456) betrug 8,6 %. Bei 67 Kindern fehlten Angaben zu Fehlbildungen. Das am häufigste betroffene Organ war das Herz mit 16 Fällen. Alle aufgetretenen Fehlbildungen und deren Fallzahlen sind der Tab. 11 zu entnehmen.

Tab. 11: Auflistung der Fehlbildungen (Mehrfachnennungen möglich)

Art der Fehlbildung (n)	n
Herz (Trikuspidalinsuffizienz (4), Mitralinsuffizienz (1), Pulmonalstenose (1), PFO (2), ASD (5), VSD (2), Koronarfistel (1), Vorhofseptumaneurysma (2), komplexer Herzfehler (1))	16
Lunge (zystische adenoide Malformation (CAML))	2
ZNS (Septum pellucidum Aplasie, Mikrozephalie)	2
Gastrointestinaltrakt (Duodenalatresie, tiefe Dünndarmobstruktion)	2
Extremitäten (Klumpfuß (1), Polysyndaktylie (1), Fußfehlbildungen (2))	4
Urogenitaltrakt (Zystenniere, Ovarialzyste, Hypospadie, V. a. AGS)	4
Tumor (lateraler Halstumor, Steißbeinteratom)	2
Gesicht (partielle Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte)	1
Bauchwanddefekt (Omphalozele)	2
Hernie (Nabelhernie, Zwerchfellhernie)	2
Aneuploidie (partielle Trisomie 18, Beckwith-Wiedemann-Syndrom)	2
Sonstige (Lymphzysten (1), Art der Fehlbildung nicht angegeben (2))	3

Morbidität

Für die Auswertung der perinatalen Morbidität wurden folgende Parameter betrachtet: ANS-Grad, der Bedarf an Atemunterstützungsmaßnahmen (CPAP) oder einer maschinellen Beatmung (PEEP), Surfactantgabe und das Auftreten von Hirnblutungen, NEC, einer Sepsis oder anderer, schwerer Infektionen. Bei knapp 12 % der Kinder fehlten Angaben zur Morbidität. Die jeweiligen Prozentwerte beziehen sich nur auf Kinder, deren Daten zum Zeitpunkt der Analyse vorhanden waren.

Die Hälfte der Kinder hatte keine Anzeichen eines Atemnotsyndroms. Bei 14 Kindern zeigte sich nur eine milde Symptomatik. Somit waren fast 60 % aller Kinder gar nicht oder nur wenig respiratorisch beeinträchtigt. Dem gegenüber waren knapp 15 % der Kinder schwer beeinträchtigt. Hierunter fallen auch Kinder, die innerhalb der ersten Tage verstarben. Die übrigen 56 Kinder litten unter einer mittelschweren Beeinträchtigung (ANS Grad 2) (Tab. 12).

Tab. 12: ANS Grad (n=223) 2009-2014

	kein ANS	ANS Grad 1	ANS Grad 2	ANS Grad 3
Fallzahl	120	14	56	33
in %	53,8	6,3	25,1	14,8

15 % der Kinder mussten maschinell beatmet werden, was als „PEEP“ vermerkt wurde. Im Gegensatz dazu stellt CPAP eine weniger invasive Atemunterstützungsmaßnahme dar, bei der über eine Maske positive Atemwegsdrücke generiert werden. Die benötigte Kraft für den Aufbau eines negativen inspiratorischen Drucks fällt hierdurch weg, dies erleichtert die Atemarbeit. CPAP kam bei 38 % der Kinder zum Einsatz. Bei 27 Kindern wurde beides, PEEP und CPAP, verwendet.

Fast jedes fünfte Kind erhielt Surfactant. Der Großteil dieser Kinder (37) erhielt auch eine Atemunterstützung mit CPAP. Eine Hirnblutung wurde in 22 Fällen dokumentiert, hierbei handelte es sich jedoch nur in acht Fällen um eine Blutung höheren Grades (\geq II). Alle diese acht Neugeborenen wurden auch maschinell beatmet. Nur zwei Kinder entwickelten eine NEC, damit liegt die Rate hierfür bei unter einem Prozent. Schwere Komplikationen wie eine Sepsis, eine NEC oder eine andere, schwere Infektion traten bei insgesamt 39 Kindern auf. Unter Berücksichtigung der Kinder, die aufgrund multipler Komplikationen doppelt gerechnet wurden, ergibt sich eine Anzahl von 43 Kindern (19,4 %), die unter Hirnblutungen oder Infektionen (NEC, Sepsis, andere schwere Infektionen) litten (Tab. 13).

Tab. 13: Prozentuale Verteilung der Parameter für die neonatale Morbidität (2009-2014)

	CPAP	Surfactant	PEEP	IVH	NEC	Sepsis	Infektion
	n=222	n=221	n=220	n=221	n=222	n=222	n=222
Fallzahl	84	41	34	9	2	12	25
in %	37,8	18,6	15,5	4,1	0,9	5,4	11,3

Mortalität

Die perinatale Mortalität betrug 2,7 %. Drei Kinder waren Totgeburten, zehn verstarben neonatal. Davon verstarben vier schon am ersten Lebenstag sowie jeweils eines am 15., 16., 28., 35. und 49. Lebenstag. Ein Drittel der Kinder, nämlich eines der Totgeburten, und drei der neun neonatal verstorbenen, waren ein Zwilling, wobei in allen Fällen der jeweils zweite Zwilling überlebte. Massive Fehlbildungen (Steißbeinteratom und CAML) waren die Todesursache von zwei Kindern, die noch am ersten Lebenstag verstarben. In diesen Fällen war das Ziel der Tokolyse die Operationsfähigkeit der Kinder zu erreichen, da es sich um operativ korrigierbare Fehlbildungen handelte. Sechs Mütter der verstorbenen Kinder mussten unter laufender Tokolyse entbunden werden. Zwei von ihnen wurden zuvor weniger als 48 Stunden tokolysiert. Bei zwei Frauen wurde die Therapie, aufgrund anhaltender Wehentätigkeit unter GTN-Pflastertokolyse, auf ein anderes Tokolytikum umgestellt (Tab. 14).

Tab. 14: Auflistung der tot geborenen (T) und der neonatal verstorbenen Kinder mit dem jeweiligen Lebenstag (LT), der SSW bei Geburt und ggf. Fehlbildungen. Angaben zur Tokolyse (bei laufender Tokolyse entbunden, Therapieumstellung und eine Tokolyse-dauer unter 48 Stunden) wurden entsprechend vermerkt.

Fallzahl	LT	SSW bei Geburt	Fehlbildung	Zwilling	unter Tokolyse entbunden	Therapieumstellung	< 48 h
3	T	23+4	-	-	-	-	-
	T	27+3	-	ja	-	-	-
	T	31+4	-	-	ja	-	-
4	1	30+4	Steißbeinteratom	-	-	-	-
		33+0	CAML	-	ja	-	-
		28+2	-	ja	ja	-	ja
		24+0	-	-	-	-	-
1	7	30+6	-	-	ja	-	-
1	15	29+6	-	ja	-	Fenoterol	-
1	16	32+0	Klumpfuß bds.	-	ja	-	ja
1	28	26+2	extreme Unreife	-	-	-	-
1	35	23+0	Mitral- u. Trikuspidalinsuffizienz	-	ja	Atosiban	-
1	49	23+1	-	-	-	-	-

5.2. Veränderungen im Beobachtungszeitraum

Wie in vielen Bereichen der Medizin, ist auch das Management vorzeitiger Wehen einem ständigen Wandel unterworfen. In den meisten Fällen sollte der behandelnde Arzt bestrebt sein, entsprechend der Therapieempfehlungen von Fachgesellschaften, also nach dem aktuellsten Wissensstand, zu handeln. Die konsequente Umsetzung neuer Erkenntnisse ist im klinischen Alltag jedoch oft schwierig. Die Analyse der Entwicklung des Managements vorzeitiger Wehen über den Zeitraum von 13 Jahren am Universitätsfrauenklinikum Jena gibt Aufschluss darüber, inwieweit sich neue Erkenntnisse durchgesetzt haben, wie sich die Patientenpopulation entwickelt hat und ob die Effektivität sowie die Ergebnisse für das neonatale Outcome der GTN-Tokolysen ihren langjährigen Einsatz als first-line Tokolyse rechtfertigen.

5.2.1. Anzahl der Tokolysen

Es wurde die Summe aus reinen GTN-Tokolysen und Kombinationstokolysen mit Indometacin für jedes Jahr dargestellt (*Tab. 15*). Ab 2005 wurden weniger Patientinnen tokolysiert, mit einem Tiefpunkt von 19 Tokolysen im Jahr 2007. Sieben Jahre später erhielten 38 Patientinnen eine GTN-Tokolyse. Insgesamt betrachtet hat sich die Anzahl der GTN-Tokolysen im Verlauf der Jahre wenig verändert, wohingegen die absoluten Geburtenzahlen der Universitätsfrauenklinik kontinuierlich gestiegen sind. Im Jahr 2014 wurden 1518 Frauen entbunden, damit gab es fast 350 Geburten mehr als im Jahr 2002. Es wird deutlich, dass sich insbesondere ab dem Jahr 2005 die Geburtenzahl und die Anzahl der GTN-Tokolysen gegenläufig entwickelten. Während zunehmend mehr Frauen in Jena entbunden wurden, nahm die Anzahl der GTN-Tokolysen im Vergleich zu vorherigen Jahren eher ab oder blieb zumindest gleich.

5.2.1.1. Anteile der verschiedenen Tokolytika

Für den Zeitraum von 2009 bis 2014 wurden zusätzlich die Daten zu allen in Jena durchgeführten Tokolysen erhoben. Die Verteilung auf die verschiedenen Tokolytika ist in der *Tab. 16* dargestellt. Im Verlauf hat die Anzahl der Fenoteroltokolysen um zehn Prozent abgenommen, zu Gunsten einer Zunahme des Atosibananteils. Auch ein leichter Anstieg der Summe reiner GTN-Tokolysen und Kombinationstokolysen (Indometacin + GTN) ist zu erkennen. Die Gesamtanzahl der Tokolysen ist im Verlauf dieser fünf Jahre zurückgegangen (2009:78; 2014:60).

Tab. 15: Anzahl der Geburten und der GTN-Tokolysen am Universitätsfrauenklinikum Jena in den Jahren 2002-2014

Jahr	Geburten [n]	GTN-Tokolysen [n]	Anteil [%]
2002	1178	41	3,5
2003	1134	69	6,1
2004	1199	60	5,0
2005	1137	24	2,1
2006	1197	26	2,2
2007	1308	19	1,5
2008	1391	30	2,2
2009	1432	49	3,4
2010	1416	36	2,5
2011	1410	38	2,7
2012	1404	48	3,4
2013	1419	45	3,2
2014	1518	38	2,5

Tab. 16: Prozentuale Verteilung der verschiedenen Tokolytika an der Universitätsfrauenklinik Jena für die Jahre 2009-2014

	2009 n=78	2010 n=69	2011 n=64	2012 n=77	2013 n=71	2014 n=60
Tokolysenanteil [%] an Gesamtgeburtenszahl	5,5	4,9	4,5	5,5	5,0	4,0
Tokolytikum [%]						
Fenoterol	29,5	37,7	28,1	14,3	25,4	21,7
Atosiban	1,3	2,9	7,8	7,8	7,0	8,3
Nifedipin	2,6	1,4	0	6,5	0	0
Indometacin	3,8	5,8	3,1	7,8	4,2	5,0
GTN (gesamt)	62,9	52,2	60,9	63,7	63,4	65,0
Kombination (GTN+Indometacin)	10,3	8,7	7,8	15,6	15,5	6,7

5.2.2. Patientenbezogene Parameter

Bei patientenbezogenen Parametern, wie Alter, Größe, Gewicht, BMI, Gravidität und Parität, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Jahren festgestellt werden. Bezogen auf diese Parameter änderte sich die Patientenpopulation, die mit GTN tokolysiert wurde, zwischen 2002 und 2014 also nicht.

Schwangerschaftsalter und Zervixlänge bei Tokolysebeginn

Auch das Schwangerschaftsalter zu Tokolysebeginn ist in den letzten 13 Jahren konstant geblieben. Die meisten Patientinnen wurden in der 30. SSW therapiert, wobei auch jedes Jahr vereinzelt Frauen mit sehr viel geringerem Gestationsalter vorkamen (*Abb. 17*). Beispielsweise gab es, bis auf 2010 und 2011, in jedem Jahr auch mindestens eine Patientin in der 22. SSW, also noch vor der Grenze der Lebensfähigkeit für Neugeborene, die bei der 24. SSW liegt. Inwieweit die Effektivität der Tokolyse abhängig vom Schwangerschaftsalter bei Tokolysebeginn ist, wurde an anderer Stelle untersucht.

Die durchschnittliche Zervixlänge bei Tokolysebeginn hat sich in Richtung kürzere Zervixlängen entwickelt. Eine wehenhemmende Therapie wurde in früheren Jahren häufiger auch bei Frauen mit einer Zervixlänge über 25 mm durchgeführt. 2002 betrug der Median der Zervixlänge bei Tokolysebeginn 25,0 mm, bis zum Jahr 2007 fiel er auf 22,0 mm, um in den letzten Jahren dann nochmals auf einen Wert von 17,5 mm zu sinken. Es ist ein klarer Trend in Richtung kürzere Zervixlängen bei Tokolysebeginn erkennbar (*Abb. 18*).

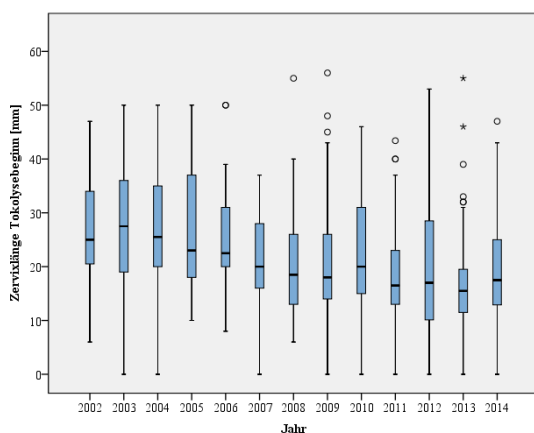


Abb. 17: Boxplot Zervixlänge (in mm) bei Tokolysebeginn im Jahresverlauf

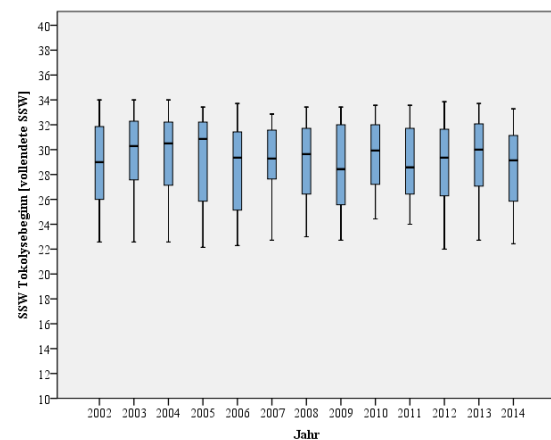


Abb. 18: Boxplot Schwangerschaftsalter bei Tokolysebeginn (vollendete Wochen) im Jahresverlauf

Tokolysezeit und Schwangerschaftsalter bei Geburt

In der Beobachtungsperiode hat das Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Geburt abgenommen. Dies ist die logische Konsequenz aus einem gleichbleibenden Schwangerschaftsalter bei Tokolysebeginn und der Abnahme der Schwangerschaftsverlängerung. Wie in *Abb. 19* veranschaulicht, hat auch die Dauer der Tokolyse abgenommen. Während der Median der Tokolysezeit 2002 noch bei neun Tagen lag, ist eine kontinuierliche Abnahme bis auf zwei Tage (Median) im Jahr 2014 zu beobachten.

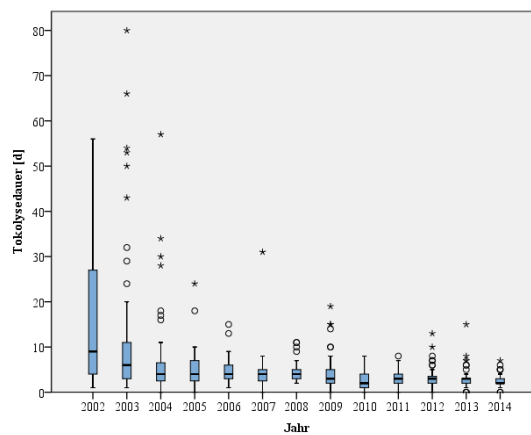


Abb. 19: Boxplot der Tokolysedauer (in Tagen) im Jahresverlauf

5.2.3. Tokolyseeffektivität (48 h; 7 d; 37. SSW)

Die Schwangerschaftsprolongation, gemessen an der Anzahl der Tage von Tokolysebeginn bis zum Tag der Entbindung, hat ebenfalls im Laufe der Jahre abgenommen.

Auch die Raten der Effektivität für eine Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden, sieben Tage und bis zur vollendeten 37. Schwangerschaftswoche, nahmen im Verlauf der Jahre ab. Während 2002 bei 97,6 % eine Prolongation um 48 Stunden gelang, war das 2014 nur noch bei 86,7 % der Fall (Abb. 20). Ähnlich verhielt es sich mit den Raten für die Schwangerschaftsverlängerung um sieben Tage. 2002 wurde diese noch bei knapp über 90 % erreicht, 2014 waren es mit 73,5 % fast 20 % weniger (Abb. 21). Die 37. SSW vollendeten 2014 nur noch 31,3 % der Frauen, dieser Anteil hatte sich somit im Vergleich zu 2002 (61,0 %) halbiert (Abb. 22).

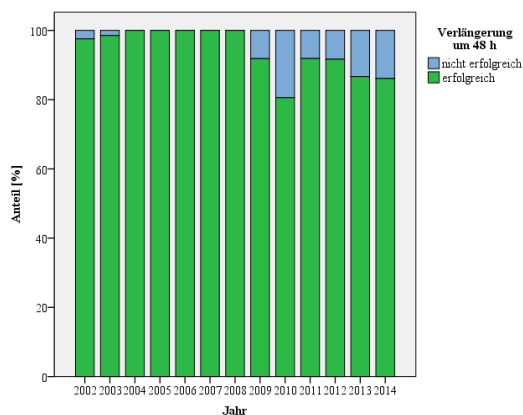


Abb. 20: Erfolgreiche Verlängerung um 48 Stunden (grün) im Jahresverlauf

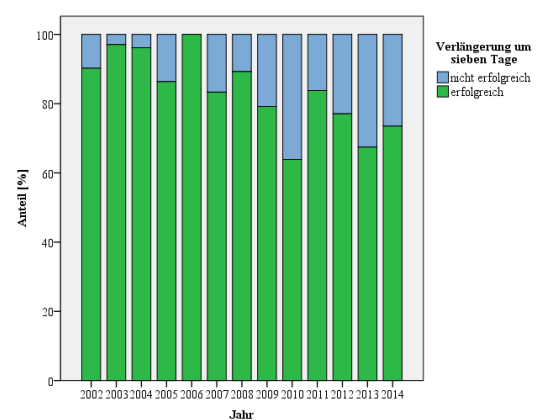


Abb. 21: Erfolgreiche Verlängerung um sieben Tage (grün) im Jahresverlauf

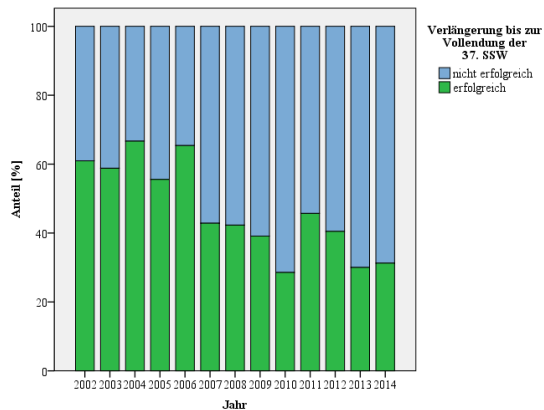


Abb. 22: Erfolgreiche Verlängerung bis zur vollendeten 37. SSW (grün) im Jahresverlauf

Im Folgenden wurden diese Ergebnisse auf mögliche Einflussfaktoren überprüft.

Binär logistische Regressionsanalyse: Einfluss der Zervixlänge bei Tokolysebeginn auf die Tokolyseeffektivität für 48 Stunden

Die Zervixlänge bei Tokolysebeginn wurde als Marker für die Schwere der Symptomatik gewählt. Mithilfe der binär logistischen Regressionsanalyse konnte berechnet werden, ob die Tokolyseeffektivität für 48 Stunden von der Zervixlänge beeinflusst wird. Der Odds Ratio von 1,080 [95 % CI 1,035-1,127] besagt, dass pro mm Zervixlänge die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden um 8 % zunimmt. Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$).

Binär logistische Regression: Einfluss des Jahres auf die Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden

Das Jahr hatte einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden. Diese nahm mit jedem Jahr um 22 % ab (OR: 0,78 [95 % CI 0,69-0,88] $p < 0,001$).

Ob die im Verlauf abnehmende Zervixlänge die Ursache für die abnehmende Tokolyseeffektivität im Jahresverlauf ist, konnte mit einer multinomialen Regressionsanalyse überprüft werden.

Multinomiale logistische Regressionsanalyse: Einfluss des Jahres auf den Erfolg einer Prolongation um 48 Stunden unter Berücksichtigung der abnehmenden Zervixlänge

Die Analyse ergab, dass, auch unter Berücksichtigung der abnehmenden Zervixlänge, die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden jedes Jahr um durchschnittlich 18 % abnahm (OR 0,82 [95 % CI 0,72-0,93]). Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,01$).

5.2.4. Geminianteil

Eine Zunahme der Mehrlingsschwangerschaften bei mit GTN tokolysierten Frauen ist im Verlauf der Jahre erkennbar. Während 2002 nur zwei der Patientinnen eine Zwillingschwangerschaft austrugen, hatte sich diese Zahl 2010 verdoppelt. Dieser Trend setzte sich fort. Im Jahr 2014 machte der Anteil mit fünf Mehrlingsschwangerschaften schon 13,2 % aller GTN-Tokolysen aus (Abb. 23).

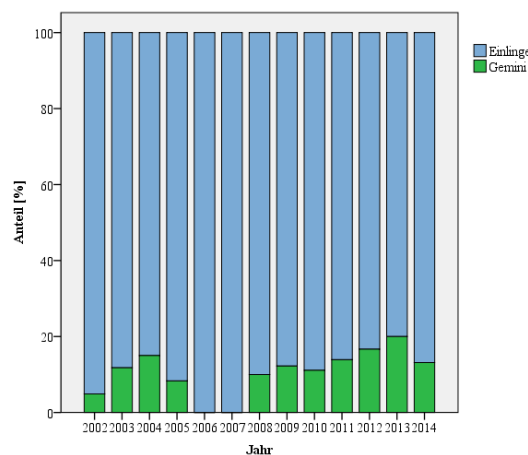


Abb. 23: Geminianteil der mit GTN tokolysierten Patientinnen im Jahresverlauf

SS-Verlängerung um sieben Tage

Binär logistische Regressionsanalyse: Einfluss der Anzahl der Kinder auf die Verlängerung um sieben Tage

Die Anzahl der Kinder hatte einen signifikanten Einfluss auf den Erfolg der Schwangerschaftsprolongation um sieben Tage. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine solche ausblieb, nahm mit jedem Kind um 44 % zu (OR 0,56 [95 % CI 0,32-0,98] $p=0,042$).

Auch für die Schwangerschaftsprolongation um sieben Tage wurde eine multinomiale logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um zu berechnen, ob der abnehmende Tokolyseerfolg mit der abnehmenden Zervixlänge und der Zunahme der Geminischwangerschaften im Jahresverlauf zu erklären ist.

Multinomiale logistische Regressionsanalyse: Wahrscheinlichkeit für eine Prolongation um sieben Tage unter Berücksichtigung des zunehmenden Geminiantteils im Jahresverlauf

Die Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaftsverlängerung um sieben Tage nimmt mit jedem Jahr, auch unter Berücksichtigung der zunehmenden Zahl an Geminischwangerschaften, signifikant ab (OR 0,83 [95 % CI 0,77-0,90] $p < 0,001$).

Multinomiale logistische Regressionsanalyse: Prolongation um sieben Tage im Verlauf der Jahre unter Berücksichtigung der steigenden Anzahl der Geminipatientinnen und der abnehmenden Zervixlänge

Mithilfe einer multinomialen logistischen Regressionsanalyse konnte bestätigt werden, dass die Zervixlänge bei Tokolysebeginn einen signifikanten Einfluss auf die Schwangerschaftsverlängerung um sieben Tage hat. Ein signifikanter Einfluss der Zervixlänge bleibt hierbei, auch unter Berücksichtigung der Anzahl der Kinder, bestehen. Pro mm Zervixlänge nimmt die Erfolgsquote für die Verlängerung um sieben Tage um 4% zu (OR 1,04 [95 % CI 1,01-1,06] $p < 0,01$).

Im Verlauf der Jahre nimmt die Erfolgsquote für eine Verlängerung der Schwangerschaft um sieben Tage, auch unter Berücksichtigung der abnehmenden Zervixlänge und der Zunahme der Mehrlingsschwangerschaften, mit jedem Jahr um 16 % ab (OR 0,84 [95 % CI 0,78- 0,91] $p < 0,001$). Ein Einfluss der Anzahl der Kinder bleibt ebenfalls bestehen. Mit jedem Kind nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Prolongation um sieben Tage um 44 % ab (OR 0,56 [95 % CI 0,31- 0,999] $p=0,049$), unabhängig von der Zervixlänge oder dem Jahr.

Zusammenfassung: Die Zervixlänge bei Tokolysebeginn beeinflusst den Erfolg für eine Verlängerung um 48 Stunden und sieben Tage. Die Anzahl der Kinder hingegen hat lediglich einen Einfluss auf die erfolgreiche Verlängerung um 7 Tage. Auch unter Berücksichtigung dieser Faktoren hat die Effektivität der GTN-Tokolyse in unserer Studie im Jahresverlauf abgenommen.

5.2.5. Neonatales Outcome

Für die Analyse des neonatalen Outcomes im Verlauf der Jahre gingen die Daten der Einlinge und bei Gemini die des jeweils erstgeborenen Kindes in die Berechnungen mit ein. Zwei

Drillingsgeburten und eine Vierlingsgeburt stellen Sonderfälle dar, die Daten dieser Kinder wurden nicht berücksichtigt.

Im Jahresverlauf sind die Kinder signifikant kleiner ($p < 0,001$) und leichter ($p < 0,001$) geworden. Insbesondere die APGAR Werte und die Mortalitätsrate blieben jedoch konstant. Auch für den arteriellen pH-Wert ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Jahresverlauf. Die Verlegungsrate dagegen nahm signifikant zu (2002: 32,5 %, 2014: 59,4 %; $p < 0,001$) und die Fehlbildungsrate zeigt eine starke Varianz.

Der Anteil von Kindern mit höheren ANS Graden (2009: 18,2 %; 2014: 9,7 %), Hirnblutungen (2009: 7,0 %; 2014: 6,5 %), Sepsis und anderen Infektionen ist im Verlauf der Jahre gesunken. Es ist eine Abnahme der Kinder, die intubiert wurden (PEEP 2009: 18,2 %; 2014: 12,9 %), zugunsten einer Zunahme des Anteils der Kinder, die eine Atemunterstützung mittels CPAP erhielten (2009: 27,3 %; 2014: 45,2 %), zu beobachten. Surfactant wurde 2014 (12,9 %) weniger Kindern, im Vergleich zu 2009 (15,9 %), verabreicht. Alle aufgeführten Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

5.3. Zervixlänge bei Tokolysebeginn

5.3.1. Tokolyseeffektivität (48 h; 7 d; 37. SSW)

Verlängerung um 48 Stunden

Wie schon mithilfe der binär logistischen Regressionsanalyse berechnet, konnte ein klarer Zusammenhang zwischen Zervixlänge bei Therapiebeginn und der Effektivität der Tokolyse festgestellt werden. Dennoch konnte, auch bei verstrichener Zervix zu Therapiebeginn, bei über der Hälfte (53,8 %) der Frauen durch eine GTN-Tokolyse eine Prolongation der Schwangerschaft um 48 Stunden erreicht werden. Bei der Gruppe Frauen, deren Zervixlänge unter 15 mm lag, versagte die Tokolyse hinsichtlich einer Prolongation um 48 Stunden nur noch bei jeder zehnten Frau und war damit signifikant erfolgreicher ($p < 0,01$). Bei fast allen Frauen mit Zervixlängen über 15 mm wurde die Schwangerschaft um 48 Stunden verlängert. Dieser Unterschied zu den kürzeren Zervixlängen ist ebenfalls signifikant (*Tab. 17, Abb. 24*).

Tab. 17: Erfolgreiche Prolongation der Schwangerschaft um 48 Stunden in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn. ¹Signifikanter Unterschied zu verstrichener Zervix ($p < 0,01$). ²Signifikanter Unterschied zu verstrichener Zervix ($p < 0,001$) und zu $< 15\text{mm}$ ($p < 0,01$).

		Zervixlänge bei Tokolysebeginn [mm]			
		verstrichen	< 15	$\geq 15 < 25$	$\geq 25,0$
n=488		13	106	174	195
48 h erreicht	Fallzahl	7	96	172	186
	% in dieser Gruppe	53,8	90,6¹	98,9²	95,4
48 h nicht erreicht	Fallzahl	6	10	2	9
	% in dieser Gruppe	46,2	9,4	1,1	4,9

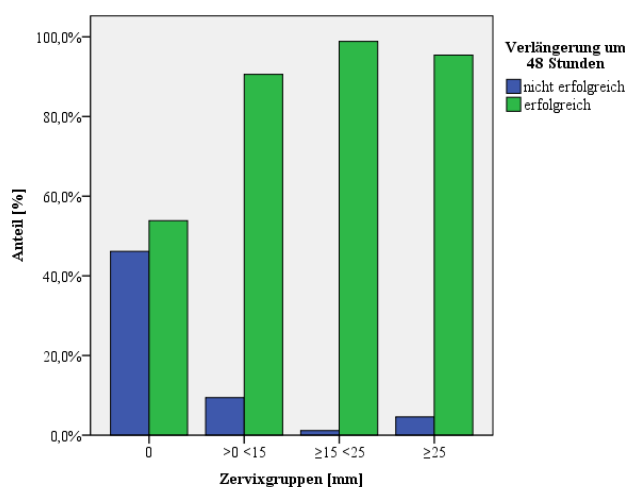


Abb. 24: Erfolgreiche Schwangerschaftsverlängerung um 48 h in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn

Verlängerung um sieben Tage

Auch bei der Verlängerung um sieben Tage wird die Abhängigkeit des Tokolyseerfolgs von der Zervixlänge deutlich. Bei 30 % der Frauen mit verstrichener Zervix wurde die Schwangerschaft um mindestens sieben Tage verlängert. Der Unterschied dieser Gruppe war zu allen drei anderen Gruppen signifikant. Bei Frauen mit Zervixlängen unter 15 mm, lag der Anteil einer erfolgreichen Prolongation für sieben Tage bei 77,1 %. Die besten Ergebnisse hatten mit 93,5 % Frauen, deren Zervixlänge zwischen 15 und 25 mm betrug. Hiermit schnitt diese Gruppe, im Vergleich zu Frauen mit kürzeren Zervixlängen, signifikant besser ab ($p < 0,001$). War die Zervix bei Tokolysebeginn über 25 mm, nahm der Effekt von GTN für eine Verlängerung der Schwangerschaft um sieben Tage wieder ab. Die Erfolgsquote lag in dieser Gruppe nur noch bei 86,0 % und ist damit zwar schlechter als bei Frauen mit einer Zervixlänge zwischen 15 und 25 mm, der Unterschied war jedoch knapp nicht signifikant ($p=0,055$) (Tab. 18, Abb. 25).

Tab. 18: Schwangerschaftsverlängerung um sieben Tage in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn. ¹Signifikanter Unterschied zu verstrichener Zervix ($p \leq 0,001$). ²Signifikanter Unterschied zu verstrichener Zervix ($p < 0,001$) und zu $< 15\text{mm}$ ($p < 0,001$). ³Signifikanter Unterschied zu verstrichener Zervix ($p < 0,001$) und zu $\geq 15 < 25\text{mm}$ nicht signifikant ($p=0,055$).

Zervixlänge bei Tokolysebeginn [mm]

		verstrichen	< 15	$\geq 15 < 25$	≥ 25
n=481		13	105	117	193
7d erreicht	Fallzahl	4	81	159	166
	% in dieser Gruppe	30,8	77,1¹	98,5²	86,0³
7d nicht erreicht	Fallzahl	9	24	11	27
	% in dieser Gruppe	69,2	22,9	6,5	14,0

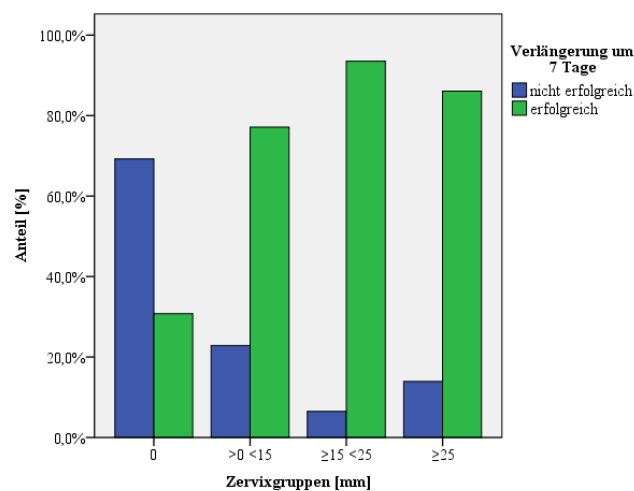


Abb. 25: Schwangerschaftsverlängerung um 7 Tage in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn

Verlängerung bis zur Vollendung der 37. SSW

Die Vollendung der 37. SSW ist gleichbedeutend mit der Verhinderung einer Frühgeburt. Es zeigte sich für diesen Endpunkt ein ähnlicher Verlauf wie bei der Prolongation um sieben Tage, in Abhängigkeit von der Zervixlänge bei Tokolysebeginn. Bei verstrichener Zervix zu Therapiebeginn waren fast alle Kinder Frühgeborene. Bei Frauen mit einer Zervixlänge unter 15 mm waren 65,3 % der Kinder definitionsgemäß ein Frühgeborenes, der Unterschied zu Frauen mit verstrichener Zervix war knapp nicht signifikant ($p=0,059$). Betrug die Zervixlänge mehr als 15 mm, wurde durch die GTN-Tokolyse bei über der Hälfte der Frauen eine Frühgeburt verhindert, damit waren es in dieser Gruppe signifikant mehr als bei Frauen mit einer Zervixlänge unter 15mm (Tab. 19, Abb. 26).

Tab. 19: Schwangerschaftsverlängerung bis zur vollendeten 37.SSW in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn. ¹Unterschied zu verstrichener Zervix nicht signifikant ($p=0,059$). ²Signifikanter Unterschied zu verstrichener Zervix ($p < 0,001$) und zu $< 15\text{mm}$ ($p < 0,01$). ³Signifikanter Unterschied zu verstrichener Zervix und zu $< 15\text{mm}$ ($p \leq 0,001$)

Zervixlänge bei Tokolysebeginn [mm]

		verstrichen	< 15	$\geq 15 < 25$	≥ 25
n=455		13	101	156	185
37. SSW erreicht	Fallzahl	1	35	81	103
	% in dieser Gruppe	7,7	34,7¹	51,9²	55,7³
37.SSW nicht erreicht	Fallzahl	12	66	75	82
	% in dieser Gruppe	92,3	65,3	48,1	44,3

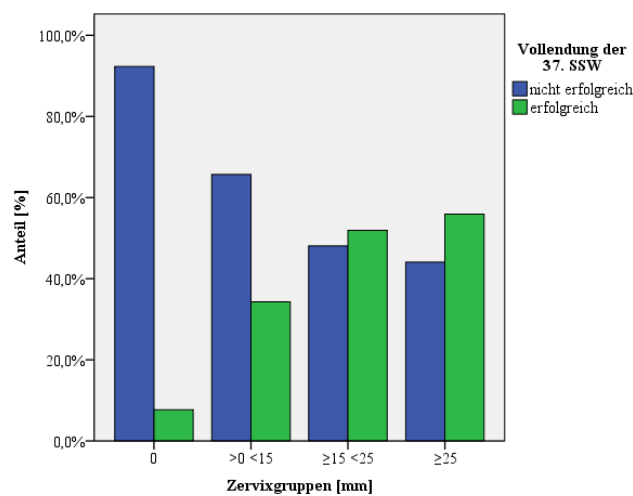


Abb. 26: Schwangerschaftsverlängerung bis zur Vollendung der 37. SSW in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn

5.3.2. Schwangerschaftsprolongation und Entbindungszeitpunkt

Die Darstellung nach Kaplan Maier (Abb.27) zeigt den prozentualen Anteil der Frauen, welcher die jeweilige Tageanzahl, im Sinne einer Schwangerschaftsprolongation, erreicht hat bzw. welcher die jeweilige SSW bei Geburt vollendet hat. Die Abhängigkeit der Ergebnisse dieser Endpunkte von der Zervixlänge bei Tokolysebeginn wird in den Abb. 27 und 28 deutlich. Es ist klar zu erkennen, dass bei der kurzfristigen Schwangerschaftsprolongation die Gruppe Frauen mit einer Zervixlänge zwischen 15 und 25 mm am besten abschneidet und somit der Tokolyseerfolg in dieser Gruppe noch größer ist als bei Frauen mit einer Zervixlänge über 25 mm. Auch wenn Frauen mit verstrichener Zervix bei Tokolysebeginn sehr viel schlechter abschneiden als alle anderen Gruppen, wurden 50 % dieser Frauen erst nach Vollendung der 28. SSW entbunden (Abb. 28).

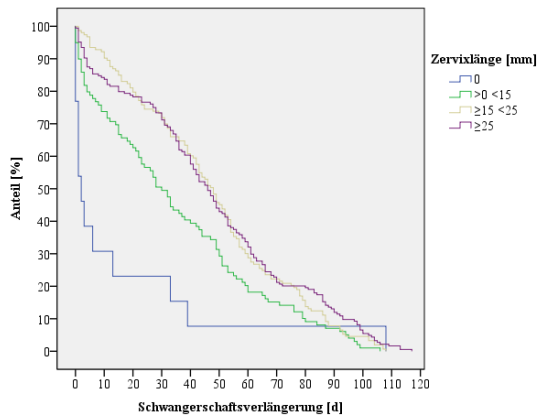


Abb. 27: Darstellung nach Kaplan Maier: prozentualer Anteil für die erfolgreiche Schwangerschaftsverlängerung [d] in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn

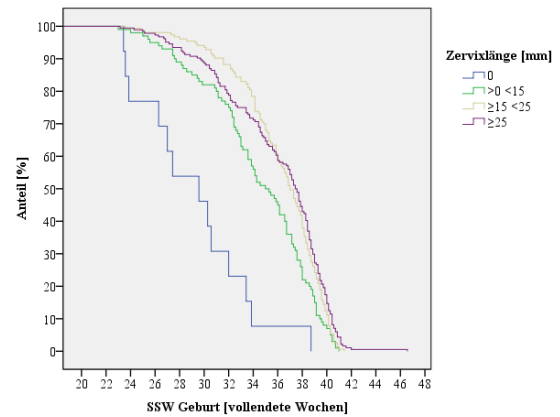


Abb. 28: Darstellung nach Kaplan Maier: prozentualer Anteil für die erfolgreiche Vollendung der jeweiligen SSW in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn

5.4. Schwangerschaftsalter bei Tokolysebeginn

5.4.1. Tokolyseeffektivität (48 h; 7 d; 37. SSW)

Der Einfluss des Schwangerschaftsalters bei Tokolysebeginn auf die Effektivität der Tokolyse für die Verlängerung um 48 Stunden, sieben Tage und bis zur vollendeten 37. SSW wurde im Folgenden untersucht. Hierbei gab es keine signifikanten Unterschiede für die Verlängerung um 48 Stunden oder sieben Tage. Der Tokolyseerfolg dieser Endpunkte ist also unabhängig vom Schwangerschaftsalter bei Tokolysebeginn. Die Frühgeburtenrate hingegen fiel signifikant niedriger aus für Frauen, die ab der 32. SSW mit GTN tokolysiert wurden, sowohl im Vergleich mit Frauen die vor der 28. SSW ($p < 0,001$), als auch mit Frauen, die zwischen der 28. und 32. SSW tokolysiert wurden ($p < 0,01$) (Tab. 20, Abb. 29-31).

Tab. 20: Schwangerschaftsverlängerung bis zur 37. SSW in Abh. des Schwangerschaftsalterns bei Tokolysebeginn

Gruppe	Schwangerschaftsalter bei Tokolysebeginn	Vollendung der 37. SSW [%]		Fallzahl (n)
		erfolgreich	nicht erfolgreich	
1	≤ 28. SSW	39,2	60,8	166
2	> 28. ≤ 32. SSW	45,3	54,7	179
3	> 32. ≤ 34. SSW	61,6	38,4	125

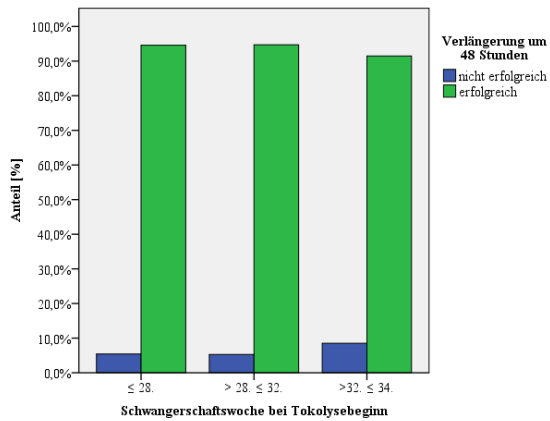


Abb. 29: Erfolgreiche Prolongation um 48 h (grün) in Abh. der SSW bei Tokolysebeginn

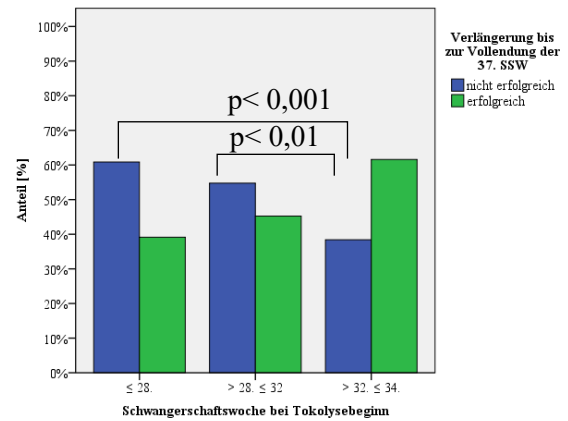


Abb. 31: Erfolgreiche Prolongation bis zur Vollendung der 37. SSW (grün) in Abh. der SSW bei Tokolysebeginn

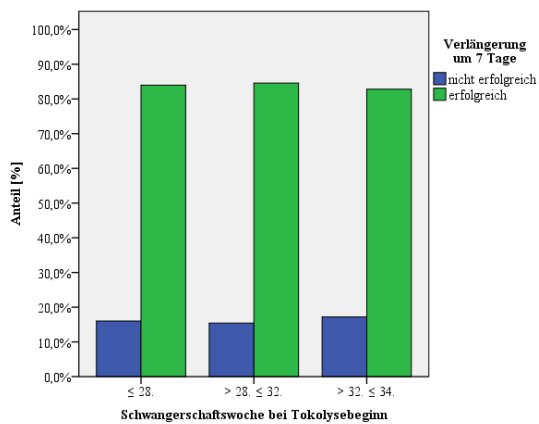


Abb. 30: Erfolgreiche Prolongation um sieben Tage (grün) in Abh. der SSW bei Tokolysebeginn

5.4.2. Neonatales Outcome

Das neonatale Outcome in Abhängigkeit der SSW ist bei einem Tokolysebeginn schon in der frühen Schwangerschaft am schlechtesten. Alle Kinder mit höhergradigen intraventrikulären Hämorrhagien befinden sich in der Gruppe Frauen, die noch vor der vollendeten 28. SSW eine medikamentöse Wehenhemmung erhielten. Auch die Raten der maschinell beatmeten Kinder (PEEP) ist in dieser Gruppe signifikant höher als in den beiden anderen. Für die Mortalität und die Rate an NEC wurden dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen ermittelt. Der Anteil schwerer Infektionen steigt sogar leicht an bei Müttern, die sich zu Therapiebeginn zwischen der 28. und 32. SSW befanden, im Vergleich zu denen, die noch vor der 28. SSW tokolysiert wurden. Die neonatale Mortalität und Morbidität ist für alle untersuchten Parameter am niedrigsten bei einem Therapiebeginn nach der 32. SSW, wobei die

Unterschiede dieser Gruppe, im Vergleich mit Frauen zwischen der 28. und 32. SSW, nur für die Rate an Infektionen signifikant sind (Tab. 21 und 22).

Tab. 21: Neonatale Mortalität und Morbidität in Abh. der SSW bei Tokolysebeginn (2009-2014)

SSW bei Tokolysebeginn	Gruppe 1 < 28. n (% in Gruppe)	Gruppe 2 ≥ 28. < 32. n (% in Gruppe)	Gruppe 3 ≥ 32. < 34. n (% in Gruppe)
Totgeburt (n=227)	2 (2,4)	-	-
Neonatal verstorben (n=226)	4 (4,9)	2 (2,3)	1 (1,8)
PEEP (n=220)	24 (30,4)	9 (10,5)	2 (3,6)
IVH (n=221)	9 (11,3)	-	-
NEC (n=222)	1 (1,2)	1 (1,2)	-
Sepsis (n=222)	8 (9,8)	4 (4,7)	-
Infektion (n=222)	9 (11,1)	13 (15,1)	4 (7,1)

Tab. 22: Testung auf signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) der neonatalen Mortalität und Morbidität zwischen den Gruppen

Gruppe	TG	Neonatal verstorben	PEEP	IVH	NEC	Sepsis	Infektion
1-2	0,23	0,42	0,02	0,03	0,65	0,24	1,00
1-3	0,15	0,08	< 0,001	< 0,001	1,00	0,02	0,04
2-3	-	1,00	0,20	0,48	1,00	0,139	< 0,001

5.5. Gemini

Alle bisherigen Ergebnisse berücksichtigten gleichermaßen Gemini und Einlingsgraviditäten. Durch eine getrennte Analyse können Unterschiede der beiden Kollektive erkannt und damit ihr Einfluss auf die Gesamtanalyse bestimmt werden.

Bei dem Vergleich aller patientenbezogenen und tokolysespezifischen Parameter (Alter, Größe, Gewicht, BMI, Gravität und Parität, Schwangerschaftsalter und Zervixlänge bei Therapiebeginn, Tokolysedauer, Tokolyseende-Partus-Intervall und die Schwangerschaftsverlängerung) zeigte sich, dass Geminipatientinnen ein signifikant höheres Gewicht ($p=0,03$) und einen höheren BMI ($p=0,04$) hatten. Auch ihre Zervixlänge bei Tokolysebeginn ($p \leq 0,01$), die Schwangerschaftsverlängerung ($p < 0,001$) sowie die Tokolysedauer ($p < 0,001$), fielen im Vergleich mit Einlingsgraviditäten signifikant kürzer aus (Tab. 23).

Tab. 23: Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und der Median verschiedener Parameter bei Gemini im Vergleich mit Einlingen und das Ergebnis der Testung auf signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den beiden Gruppen

Untersuchter Parameter (Mutter)		Einlings-SS	Gemini-SS	Signifikanz $p \leq 0,05$
Alter [a]		n= 451	n= 61	
	MW±SD	28,0± 5,6	29,3±5,5	0,09
	Median	28,0	29,0	
Größe [cm]		n= 448	n= 61	
	MW±SD	165,7± 6,9	167,5± 6,8	0,06
	Median	165	167	
Gewicht [kg]		n= 372	n= 59	
	MW±SD	59,9 ±10,9	64,7± 13,8	0,03
	Median	58,0	64	
BMI [kg/(m²)]		n= 370	n= 59	
	MW±SD	21,7± 3,7	23,1 ±4,8	0,04
	Median	21,0	22,4	
Gravidität		n= 457	n= 61	
	MW±SD	1,9± 1,3	1,7 ±1,5	0,29
	Median	1,0	1,0	
Parität		n= 457	n= 61	
	MW±SD	0,5± 0,9	0,4 ±1,1	0,57
	Median	0,0	0,0	
SS-Alter Tokolysebeginn [d]		n= 458	n= 60	
	MW±SD	204,2± 22,4	202,3± 23,1	0,56
	Median	207,5	207,0	
Zervixlänge Tokolysebeginn [mm]		n= 438	n= 61	
	MW±SD	23,2 ±11,4	18,9± 11,6	≤ 0,01
	Median	21,0	17,0	
Tokolyседauer [d]		n= 453	n= 60	
	MW±SD	6,0± 9,1	7,2± 12,1	< 0,001
	Median	3,0	3,0	
Schwangerschaftsverlängerung [d]		n= 405	n= 60	
	MW±SD	45,8± 30,5	26,6± 24,1	< 0,001
	Median	46,0	21,0	

5.5.1. Tokolyseeffektivität (48 h; 7 d; 37. SSW)

Die Schwangerschaftsprolongation um 48 Stunden mit GTN war bei Geminipatientinnen mit 93,4 % genauso erfolgreich wie bei Einlingen (93,9 %; $p=0,78$). Die Ergebnisse bei der Verlängerung um sieben Tage und bis zur vollendeten 37. SSW waren bei Geminipatientinnen jedoch, mit nur 71,7 % bzw. 13,3 %, verglichen mit 85,6 % und 53,0 % bei den Müttern mit

Einlingen, signifikant schlechter ($p < 0,001$ (für die Verlängerung bis zur 37. SSW)) (Abb. 32 und 33).

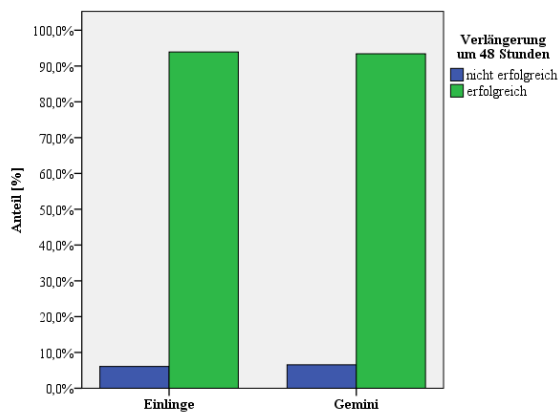


Abb. 32: Erfolgreiche Verlängerung um 48 Stunden (grün) bei Gemini im Vergleich mit Einlingen

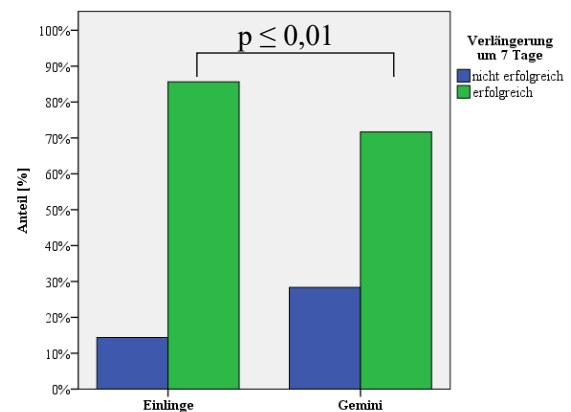


Abb. 33: Erfolgreiche Verlängerung um sieben Tage (grün) bei Gemini im Vergleich mit Einlingen

5.5.2. Neonatales Outcome

Die neonatale Morbidität und Mortalität der Gemini und Einlinge wurde ebenfalls verglichen. Keines der Gemini entwickelte eine NEC und auch höhergradige Hirnblutungen traten bei ihnen etwas seltener auf. Zwar sind die Raten an Totgeburten, neonatal verstorbenen Kinder und Sepsis bei Gemini, höher ausgefallen, diese Unterschiede sind aber nicht signifikant. Eine maschinelle Beatmung hingegen kam bei Gemini signifikant häufiger zum Einsatz ($p=0,02$). Schwere Infektionen entwickelte ein Drittel der Gemini aber nur 9 % der Einlinge, damit ist auch dieser Unterschied signifikant ($p=0,03$) (Tab.24).

Tab. 24: Vergleich der neonatalen Mortalität und Morbidität bei Einlingen und Gemini und Testung auf signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$)

	Einlinge [n; %]	Gemini [n; %]	Signifikanz ($p \leq 0,05$)
Totgeburt (n=222)	1 (0,5)	1 (2,8)	0,29
Neonatal verstorben (n=225)	5 (2,6)	2 (5,7)	0,30
PEEP (n=220)	24 (12,9)	10 (29,4)	0,02
IVH (n=252)	7 (3,3)	1 (2,7)	0,67
NEC (n=222)	2 (1,1)	0	1,00
Sepsis (n=222)	10 (5,3)	2 (8,3)	0,66
Infektion (n=222)	17 (9,0)	8 (33,3)	0,03

5.6. Tokolyseeffektivität und Outcome der Frühgeburten in Abh. der SSW bei Geburt

5.6.1. Tokolyseeffektivität (48 h; 7 d)

In dieser Analyse wurde die Effektivität der Tokolyse bei Frühgeborenen in Abhängigkeit der SSW zum Zeitpunkt der Geburt betrachtet. Insgesamt 245 Kinder waren Frühgeborene, dies entspricht einem Anteil von 52,3 %. 217 der Mütter dieser Kinder erhielten eine reine GTN-Tokolyse, den übrigen 28 Frauen wurde zusätzlich Indometacin verabreicht. Damit liegt die Rate von Kombinationstokolysen bei Frühgeborenen mit 11,4 % über der der Gesamtpopulation (8,6 %). Eine Schwangerschaftsprolongation um 48 Stunden blieb bei 12,7 % der Mütter von Frühgeborenen aus. Bei der Verlängerung um sieben Tage lag dieser Anteil bei 31,4 % (zusätzliche 46 Fälle) (Tab. 25).

Tab. 25: Zeitpunkt der Geburt nach Tokolysebeginn bei allen Frühgeburten

Frühgeborene 52,2 % (n=469)		GTN	Kombinationstherapie: GTN+Indometacin	Zeitpunkt Geburt (nach Tokolysebeginn)	
				< 48 h	< 7 d
Anzahl	245	217	28	31	77
%		88,6	11,4	12,7	31,4

Alle Frühgeburten wurden weiter, in Abhängigkeit ihres Alters, vier Gruppen zugeordnet, die ein unterschiedliches Risikoprofil für Mortalität und Morbidität aufweisen. Es wurde untersucht, bei wie vielen Kindern der Zeitpunkt der Geburt innerhalb der ersten 48 Stunden oder sieben Tage nach Therapiebeginn lag. Das Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen den Gruppen wurde anschließend berechnet. Selbst bei den sehr kleinen Frühgeburten (*extremely preterm* < 28. SSW) war die Tokolyse mit GNT nur bei zehn Müttern für eine Prolongation um 48 Stunden und bei 16 weiteren für eine Prolongation um sieben Tage erfolglos. Im Vergleich mit den anderen Gruppen waren diese Ergebnisse jedoch signifikant schlechter. Am besten schnitten in beiden Kategorien die Frühgeburten ab, die zwischen der 34. und 37. SSW zur Welt kamen (*late preterm*). Bei allen Müttern dieser Kinder war die Prolongation um 48 Stunden erfolgreich und auch eine Verlängerung um sieben Tage gelang in fast allen Fällen (95,7 %). Im Vergleich mit allen anderen Gruppen waren die Ergebnisse der *late preterm* Kinder signifikant besser. Zwischen den zeitlich gesehen mittleren Gruppen, *very preterm* 28. bis < 32.SSW und *moderate preterm* 32.bis < 34. SSW, gab es in beiden Kategorien nur geringe Unterschiede (Tab. 26 und 27).

Tab. 26: Zeitpunkt der Geburt nach Tokolysebeginn bei allen Frühgeburten

FG-Gruppe	SS-Alter bei Geburt	Zeitpunkt der Geburt (nach Tokolysebeginn)	
		< 48 h n (% in Gruppe)	< 7 d n (% in Gruppe)
1	< 28.SSW	10 (25,6)	26 (66,7)
2	≥ 28.< 32.SSW	10 (16,7)	26 (43,3)
3	≥ 32.< 34.SSW	11 (20,8)	21 (39,6)
4	≥ 34.< 37.SSW	0	4 (4,3)

Tab. 27: Testung auf Signifikanz zwischen den Gruppen ($p \leq 0,05$)

Gruppenvergleich	Signifikanz ($p \leq 0,05$)	
	< 48	< 7d
1-2	0,418	0,047
1-3	0,476	≤ 0,010
1-4	< 0,001	≤ 0,010
2-3	0,807	0,843
2-4	< 0,001	< 0,001
3-4	< 0,001	< 0,001

5.6.2. Neonatales Outcome

Sowohl die Mortalität als auch die Morbidität hingen vom Alter der Frühgeborenen ab. Bei allen Totgeburten handelte es sich um Kinder, die vor der 32. SSW zur Welt kamen, signifikant waren diese Unterschiede der Rate an Totgeburten jedoch nicht. Auch die Rate neonatal verstorbenen Kinder sank in Abhängigkeit des Alters. Signifikante Unterschiede bestanden hierbei zwischen den *extremly preterm* (≤ 28 . SSW) mit fast 14 % und den *late preterm* (> 34 . SSW), von denen keines neonatal verstarb. Ebenso war der Unterschied an IVH und PEEP von *extremly preterm* (≤ 28 . SSW) zu allen anderen Gruppen signifikant. Alle acht Kinder mit höhergradigen IVH zählten zu den Kindern, die schon vor der 28. SSW zur Welt kamen. Während von diesen Kindern fast 70 % beatmet werden mussten, waren es bei den *late preterm* nur noch 8 %. Die Rate an Infektionen stieg erstaunlicherweise von 10 % bei den *extremly preterm* auf 29 % bei den *very preterm* (≥ 28 . < 32. SSW). Die jüngsten Kinder hatten somit, im Vergleich zu allen anderen, die niedrigste Rate an Infektionen. Ein signifikanter Unterschied in der Infektionsrate bestand allerdings nur zwischen den *very preterm* und *late preterm*. Eine Sepsis trat bei Kindern, die vor der 32. SSW geboren wurden, im Vergleich mit Kindern, deren Mütter zwischen der 34. und 37. SSW entbunden wurden, signifikant häufiger auf (Tab. 28 und 29).

Tab. 28: Neonatales Outcome aller Frühgeborenen in Abhängigkeit der Schwangerschaftswoche bei Geburt (2009-2014)

SSW bei Geburt	Gruppe 1 < 28. n (% in Gruppe)	Gruppe 2 ≥ 28. < 32. n (% in Gruppe)	Gruppe 3 ≥ 32. < 34. n (% in Gruppe)	Gruppe 4 ≥ 34. < 37. n (% in Gruppe)
Totgeburt (n=144)	1 (3,3)	1 (2,9)	-	-
Neonatal verstorben (n=143)	4 (13,8)	1 (2,9)	2 (5,3)	-
PEEP (n=140)	20 (69,0)	8 (23,5)	3 (8,1)	3 (7,5)
IVH (n=144)	8 (26,7)	-	-	-
NEC (n=143)	1 (3,5)	1 (2,9)	-	-
Sepsis (n=143)	5 (17,2)	5 (14,3)	1 (2,8)	1 (2,4)
Infektion (n=143)	3 (10,3)	10 (28,6)	4 (11,1)	5 (12,2)

Tab. 29: Testung auf signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) der neonatalen Mortalität und Morbidität in Abhängigkeit der SSW bei Geburt

Gruppe	TG	Neonatal verstorben	PEEP	IVH	NEC	Sepsis	Infektion
1-2	1,00	0,17	< 0,001	< 0,001	1,00	1,00	0,22
1-3	0,45	0,40	< 0,001	< 0,001	0,40	0,08	0,70
2-3	0,49	1,00	0,11	-	0,40	0,08	0,22
1-4	0,43	0,03	< 0,001	< 0,001	0,40	0,04	0,72
2-4	0,47	0,47	0,10	-	0,40	0,04	0,04
3-4	-	0,23	1,00	-	-	1,00	1,00

5.7. Notwendigkeit einer Therapieumstellung

Bei 66 Patientinnen bestand zwar die gleiche „Intention to treat“ wie bei allen anderen Frauen, es erfolgte jedoch eine Therapieumstellung der GTN-Tokolyse auf ein anderes Tokolytikum. Die Gründe für die Therapieumstellung sowie gruppenspezifische Charakteristika dieser Patientinnen wurden untersucht.

5.7.1. Ursachen der Therapieumstellung

Bei 54 (81,8 %) der 66 Patientinnen war eine ausbleibende Wirkung der GTN-Tokolyse der Grund für die Therapieumstellung. Von Unwirksamkeit oder nicht ausreichender Wirksamkeit wurde bei anhaltender Wehentätigkeit innerhalb der ersten 24 Stunden ausgegangen. Lediglich bei neun Patientinnen traten unter der Pflastertokolyse so starke Kopfschmerzen auf, dass auch

bei ihnen die wehenhemmende Therapie mit einem anderen Tokolytikum fortgeführt werden musste. Bei drei Patientinnen wurde der Grund für die Umsetzung nicht dokumentiert (Tab. 30).

Tab. 30: Fallzahl (n) und Umsetzungsgrund bei Therapieumstellung

Therapieumstellung	n	Anteil [%]	Grund der Therapieumstellung	n	% Gesamt (n=521)	% Umgesetzte (n=66)
Nein	455	87,4	Wirkungslos	54	10,4	81,8
Ja	66	12,6	Kopfschmerzen	9	1,7	13,6
			Nicht dokumentiert	3	0,6	4,5

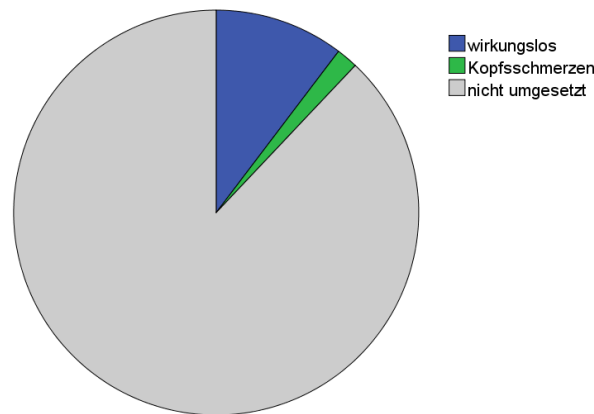


Abb. 34: Patientinnen, bei denen die Therapie umgestellt wurde, und die Gründe hierfür (wirkungslos, Kopfschmerzen), im Verhältnis zu den restlichen Patientinnen (nicht umgesetzt)

5.7.2. Gruppenspezifische Parameter der „Therapieversagerinnen“

Die 54 Patientinnen, bei denen GTN nach 24 Stunden nicht zu einer Wehenfreiheit geführt hatte, wurden mit allen anderen Patientinnen verglichen. Größe, Gewicht, BMI, Gravidität, Parität und insbesondere das Schwangerschaftsalter bei Tokolysebeginn unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht. Zeigte die GTN-Tokolyse keine ausreichende Wirkung, waren die Patientinnen jedoch mit durchschnittlich 30 Jahren signifikant älter ($p < 0,001$) und ihre Zervixlänge war zu Therapiebeginn mit 14,7 mm signifikant kürzer ($p < 0,001$), als bei Frauen die gut auf die GTN-Tokolyse ansprachen (27,9 Jahre; 23,5 mm) (Tab. 31).

Auch die Kombinationstherapie mit Indometacin und Nitroglycerin wurde bei Frauen aus der Gruppe der „Therapieversagerinnen“ signifikant häufiger angewendet (24,1 %), als bei allen anderen Patientinnen (6,9 %) ($p < 0,001$) (Tab. 32).

Tab. 31: Patienten- und tokolysebezogene Parameter der Frauen bei denen GTN wirkungslos war, im Vergleich mit allen anderen Patientinnen und Testung auf signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) dieser beiden Gruppen

Untersuchter Parameter	Therapieumstellung Grund: wirkungslos		Alle anderen Patientinnen	Signifikanz $p \leq 0,05$
		n=54	n=467	
Alter [a]	MW±SD	30,1± 5,9	27,9± 6,3	< 0,001
	Median	30,0	28,0	
Größe[cm]	MW±SD	163,9± 10,6	166,2± 6,3	0,12
	Median	166,0	166,0	
Gewicht [kg]	MW±SD	60,2± 9,0	60,1± 11,8	0,77
	Median	60,0	59,0	
BMI [kg/(m²)]	MW±SD	22,0± 2,8	21,9± 3,9	0,82
	Median	22,0	21,0	
Gravidität	MW±SD	1,8± 1,2	1,9± 1,4	0,65
	Median	1,0	1,0	
Parität	MW±SD	0,4± 0,7	0,5± 1,0	0,51
	Median	0,0	0,0	
SS-Alter Tokolysebeginn [d]	MW±SD	202,2± 21,7	204,0± 22,6	0,59
	Median	199	208,0	
Zervixlänge bei Tokolysebeginn [mm]	MW±SD	14,7± 10,9	23,5± 11,3	< 0,001
	Median	13,0	21,0	

Tab. 32: Anteil von reinen GTN-Tokolysen und Kombinationstokolysen (GTN+Indometacin)

	Therapieumstellung Grund: wirkungslos (n=54)			Alle anderen Patientinnen (n=467)			Signifikanz $p \leq 0,05$
	Fallzahl	% Anteil in Gruppe	% Gesamt n=521	Fallzahl	% Anteil in Gruppe	% Gesamt n=521	
nur GTN	41	75,9	7,8	435	93,1	83,5	< 0,001
Kombi	13	24,1	2,5	31	6,9	6,2	< 0,001

5.7.3. Zeitintervall bis zur Therapieumstellung

Auch das Zeitintervall bis zur Therapieumstellung wurde analysiert. Wurde aufgrund von Wirkungslosigkeit auf ein anderes Tokolytikum umgesetzt, geschah dies bei über der Hälfte der Patientinnen innerhalb der ersten 24 Stunden (Tab. 33). Bei insgesamt fast 80 % der 54 Patientinnen erfolgte die Therapieumstellung innerhalb der ersten 48 Stunden, was auch in Abb.

35 graphisch dargestellt ist. Nur bei jeder zehnten Frau wurde länger als 72 Stunden abgewartet. Hierbei handelte es sich um ‚Langzeittokolyse‘, die in früheren Jahren noch vereinzelt durchgeführt wurden.

Tab. 33: Zeit bis zur Therapieumstellung bei Wirkungslosigkeit, jeweils Fallzahl, prozentualer Anteil und kumulativer Prozentsatz

Zeit [h]	Fallzahl	% (n=54)	Kumulative %
24	28	51,8	51,8
48	15	27,8	79,6
72	4	7,4	87,0
> 72	6	11,1	98,1
Nicht dokumentiert	1	1,9	100

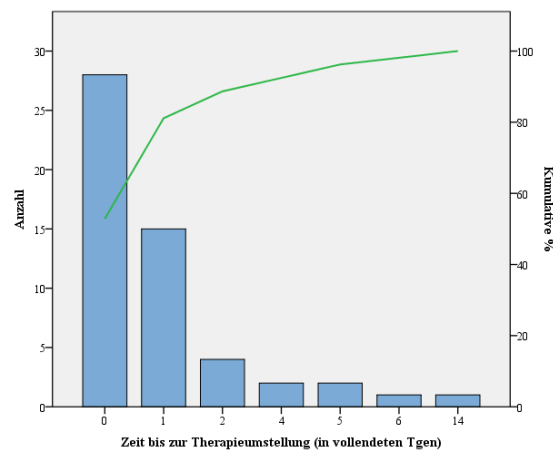


Abb. 35: Zeit [vollendete Tage], die bei der jeweiligen Patientinnenanzahl verstrich bis zur Therapieumstellung (bei wirkungsloser GTN-Tokolyse); in grün: kumulative Prozent der Gesamtanzahl

Bei den neun Patientinnen mit Kopfschmerzen entschied man sich deutlich schneller für eine Therapieumstellung. Bei drei der Frauen wurde die Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden umgestellt, bei drei weiteren Frauen innerhalb von 48 Stunden. Bei den übrigen drei Frauen wurde entschieden die Tokolyse zu beenden, sie erhielten kein alternatives, wehenhemmendes Pharmakon (Tab. 34). Somit wurde bei allen neun Frauen mit Kopfschmerzen die Therapie innerhalb der ersten 48 Stunden entweder umgestellt oder beendet.

Tab. 34: Zeit bis zur Therapieumstellung bei Kopfschmerzen, jeweils Fallzahl, prozentualer Anteil und kumulativer Prozentsatz

Zeit [h]	Fallzahl	% (n=9)	Kumulative %
24	3	33,3	33,3
48	3 umgestellt	33,3	100
	3 abgesetzt	33,3	

6 Diskussion

Frühgeburlichkeit ist weltweit die Haupttodesursache für Neugeborene und Kinder unter fünf Jahren (Lawn et al. 2012). Das Risiko für Komplikationen, nicht nur in der Neonatalperiode, sondern auch im späteren Leben, ist bei Frühgeburten stark erhöht und steigt exponentiell an mit jedem Tag, den ein Kind früher geboren wird (Ward und Beachy 2003). Neben den gesundheitlichen Komplikationen, stellt die intensivmedizinische Betreuung von Frühgeborenen auch eine immense finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem dar (Petrou 2003). Bei Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit und drohender Frühgeburt ist derzeit die pharmakologische Tokolyse, die am häufigsten eingesetzte, symptomatische Therapieform zur Prolongation der Schwangerschaft. Dabei ist nicht die Verhinderung der Frühgeburt, sondern eine Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden das primäre Ziel der therapeutischen Intervention (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists RCOG 2011). In der gewonnenen Zeit sollte die Verabreichung von Beta- oder Dexamethason zur Lungenreifeinduktion und ggf. der Transfer der Schwangeren in ein geeignetes Perinatalzentrum erfolgen. Beide Maßnahmen reduzieren die Mortalität und Morbidität der Frühgeborenen (Shlossman et al. 1997).

In der aktuellen Cochrane Analyse konnte eine signifikante Reduktion der Morbidität und Mortalität von Neugeborenen durch die antenatale Verabreichung von Glukokortikoiden bei drohender Frühgeburt bestätigt werden. Die Rate an ANS und der Einsatz atemunterstützender Maßnahmen, IVH, NEC, Infektionen in den ersten 48 Stunden, die Verlegungsrate auf eine Neugeborenenintensivstation und die Mortalität der Neugeborenen wird durch die Gabe von

Glukokortikoiden signifikant gesenkt (Roberts und Dalziel 2006). Aufgrund der multifaktoriellen Genese vorzeitiger Wehen (Goldenberg et al. 2008) ist eine Therapie zur Verlängerung der Schwangerschaft nicht bei allen Patientinnen indiziert. Eine ausführliche Untersuchung muss daher jeder tokolytischen Therapie vorangehen.

Die in Deutschland zugelassenen Pharmaka für eine Tokolyse sind Betamimetika und Oxytozinantagonisten. Nifedipin und Indometcin werden ebenso wie NO-Donoren off-label eingesetzt. Der Kalziumantagonist Nifedipin weist in der aktuellen Cochrane-Analyse Vorteile gegenüber Betamimetika und Oxytozinantagonisten auf (Flenady et al. 2014b). Im Vergleich mit GTN zeigte sich in der bisher einzigen Vergleichsstudie von Amorim et al. (2009) keine Überlegenheit von Kalziumantagonisten. Gegenüber Betamimetika konnte sich die Tokolyse mit GTN bei einer deutlich geringeren Nebenwirkungsrate in ihrer Effektivität als zumindest gleichwertig erweisen (Conde-Agudelo und Romero 2013). Auch Bisits et al. (2004) verglichen in einer randomisierten Tokolyse-Studie (RNO-Tokolyse-trial) Betamimetika mit GTN. Die Autoren kommen zwar zu dem Schluss, dass GTN weniger effektiv als Betamimetika sei, die Unterschiede in der Tokolyseeffektivität sind jedoch nicht signifikant (95 % CI 0,87-1,80). Intraventrikuläre Blutungen hingegen wurden bei 6,7 % der Neugeborenen, deren Mütter mit Betamimetika behandelt wurden, beobachtet aber nur bei 1,7 % der Kinder des GTN-Arms. Dieser Unterschied war nur knapp nicht signifikant ($p=0,056$). Conde-Agudelo und Romero (2013) konnten in einer großen Metaanalyse eine signifikant geringere Verlegungsrate von Neugeborenen unter GTN gegenüber Betamimetika feststellen (19 % vs. 34 %; RR 0,57; 95 % CI 0,40-0,81; NNT for benefit 7). Darüber hinaus erwies sich in einer Kosten-Nutzen-Analyse von Guo et al. (2011) der Einsatz von GTN gegenüber Placebo als kostensparende Alternative. Eine eindeutige Reduktion der neonatalen Mortalität und Morbidität ist bisher für kein Tokolytikum ausreichend belegt. Allerdings wurden, in der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie von Smith et al. (2007a), unter GTN-Gabe bessere Ergebnisse für das neonatale Outcome erzielt. Trotzdem wurde in der aktuellen Cochrane-Analyse keine Empfehlung für GTN ausgesprochen, da die Anzahl an Studien bislang noch zu gering sei (Duckitt et al. 2014). Aufgrund bisheriger Ergebnisse scheint der off-label Einsatz pharmakologischer Alternativen zu Betamimetika und Oxytozinantagonisten jedoch nicht nur vertretbar, sondern sogar notwendig um Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit eine effektive und gleichzeitig nebenwirkungsarme Therapieform anbieten zu können.

Ziel dieser Arbeit war es, die Effektivität der transdermalen Tokolyse mit GTN, welche am Universitätsfrauenklinik Jena als first-line Tokolyse eingesetzt wird, zu analysieren. Erstmals

konnte hierbei an einem Patientenkollektiv von 521 Frauen die Effektivität von GTN im klinischen Alltag evaluiert werden. Zudem wurden die neonatale Mortalität und Morbidität ausgewertet und mit Ergebnissen anderer Studien verglichen. Die Schlussfolgerungen dieser Analyse können maßgeblich dazu beitragen, den Einsatz von GTN zur medikamentösen Wehenhemmung als anerkannte Therapiealternative zu etablieren. Das Potential von NO-Donoren, welche schon lange als sehr effektive Relaxoren glatter Muskulatur bekannt sind, wird durch die Ergebnisse dieser Studie bestärkt.

6.1. Patientenbezogene Parameter

Vorzeitige Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit könnten am effektivsten verhindert werden, wenn es Möglichkeiten gäbe, Risikopatientinnen besser zu detektieren, noch bevor Symptome einsetzen. Bisher waren jedoch alle Versuche erfolglos ein Scoring-Systems zur frühzeitigen Erkennung von Frauen mit erhöhtem Risiko für vorzeitige Wehentätigkeit zu entwickeln (Schneider et al. 2011). Auch in unserer Patientenpopulation war kein spezielles Risikoprofil erkennbar. Eine Frühgeburt in einer vorangegangenen Schwangerschaft, als einer der bedeutendsten Risikofaktoren, konnte aufgrund der Tatsache, dass die meisten Frauen das erste Mal schwanger waren, nicht verwendet werden. Selbst Geminipatientinnen unterschieden sich nicht wesentlich von den anderen Frauen. Insbesondere zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der SSW bei Tokolysebeginn. Lediglich das Gewicht vor der Schwangerschaft und damit auch der BMI waren bei Mehrlingsschwangerschaften signifikant höher.

6.2. Tokolyseeffektivität

In der Publikation von Simhan und Caritis (2007) wird beschrieben, dass eine Verlängerung um 48 Stunden mittels Tokolyse nicht mit einer Reduktion der Frühgeburtenrate korreliert und hierbei auch die Verlängerung der Tokolysedauer über zwei Tage keinen Zusatznutzen erbringt. Betrachtet man jeweils den Mittelwert und den Median für die Tokolysedauer und die Schwangerschaftsverlängerung, fällt auf, dass zwar bei der Tokolysedauer eine Diskrepanz dieser Werte von drei Tagen besteht (MW 6,2 d; Median 3,0 d), diese jedoch nicht bei der absoluten Schwangerschaftsverlängerung wiederzufinden ist (MW 43,3 d; Median 42,0 d). Aus dieser Beobachtung lässt sich schlussfolgern, dass auch in unserer Studie eine Tokolysedauer über 48 Stunden keinen Anstieg der absoluten Schwangerschaftsverlängerung zur Folge hatte.

Aus einer Cochrane Analyse geht hervor, dass gerade die kurzfristige Verlängerung der Schwangerschaft zur Vollendung einer Lungenreifeinduktion für die Überlebenschancen und Langzeitfolgen der Neugeborenen entscheidend ist (Roberts und Dalziel 2006). Der hohe Prozentsatz (93,9 %) an Frauen, deren Schwangerschaft unter Tokolyse mit GTN um 48 Stunden verlängert werden konnte, kann daher als großer Erfolg betrachtet werden. In der Literatur variieren die Ergebnisse für die Schwangerschaftsprolongation um 48 Stunden unter GTN und es konnte in keiner Studie ein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo oder Betamimetika gezeigt werden. In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie von Smith et al. (2007a) lag die Rate für die Tokolyseeffektivität über 48 Stunden bei nur 76 %, wohingegen die Ergebnisse von Wani et al. (2004) (91 %), Shaikh et al. (2012) (92 %) und Rekha et al. (2012) (98 %) mit unseren Beobachtungen übereinstimmen. Die Ergebnisse der großen randomisierten, kontrollierten European Atosiban Study (2001) für die Schwangerschaftsprolongation um 48 Stunden unter Einsatz von Oxytozinantagonisten oder Betamimetika sind mit 86,1 % bzw. 85,3 % weniger erfolgreich. Wani et al. (2004) verglichen in ihrer kontrollierten, randomisierten Studie die Tokolyseeffektivität von GTN mit Betamimetika an 132 Frauen und konnten, wie auch schon Lees et al. (1999) und Schleussner et al. (2001), keine signifikanten Unterschiede für eine Verlängerung um 48 Stunden zwischen den beiden Studienarmen feststellen. Für Betamimetika ist wiederum, im Gegensatz zu GTN, gegenüber Placebo ein signifikanter Unterschied für die Verlängerung um 48 Stunden nachgewiesen (Neilson et al. 2014). Diese Diskrepanz der Ergebnisse zeigt deutlich, dass auf dem Gebiet der pharmakologischen Wehenhemmung noch weiterer Forschungsbedarf besteht. Hohe Kosten, der vergleichsweise kleine Marktanteil (nur schwangere Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit) und die Gefahren potentieller Nebenwirkungen für das ungeborene Kind, sind Faktoren, die eine Durchführung methodisch hochwertiger Studien und damit die Entwicklung von Tokolytika für die Industrie jedoch unattraktiv erscheinen lassen (Olson et al. 2008).

Eine große Metaanalyse belegt, dass die Zervixlängenmessung einen enormen Stellenwert zur Risikoabschätzung für eine Frühgeburt einnimmt (Crane und Hutchens 2008). Unsere Beobachtungen zeigten, dass auch die Tokolyseeffektivität, für eine Verlängerung um 48 Stunden oder sieben Tage, in Abhängigkeit der Zervixlänge bei Therapiebeginn, bis zu einer Zervixlänge von 15-25 mm, anstieg. Betrug die Zervixlänge über 25 mm, nahm die Tokolyseeffektivität wieder etwas ab. Die höchste Effektivität für die Tokolyse mit GTN wurde demnach bei einer Zervixlänge zwischen 25 und 15 mm erreicht. Damit bestätigen unsere Beobachtungen die Empfehlungen der DGGG, welche eine Zervixlänge unter 25 mm zu den Indikationskriterien einer pharmakologischen Tokolyse zählt (Deutsche Gesellschaft für

Gynäkologie und Geburtshilfe 2010). Zudem konnten wir zeigen, dass selbst bei einer verstrichenen Zervix noch in über 50 % der Fälle das Ziel einer Verlängerung um 48 Stunden durch die Tokolyse mit GTN erreicht wurde. Wie bereits erwähnt, ist diese, wenn auch nur kurzfristige, Schwangerschaftsverlängerung für die Morbidität und die Mortalität der Kinder entscheidend. Eine Frühgeburt konnte bei diesen Patientinnen zwar in über 90 % nicht verhindert werden, bei über der Hälfte der Kinder konnte aber eine Tragzeit von mehr als 28 SSW erreicht werden, folglich zählten sie nicht mehr zu den extremen Frühgeborenen. Nach der 28. SSW sinkt die Mortalität und Morbidität der Frühgeborenen aufgrund der erreichten Organreife erheblich. War die Zervix zu Therapiebeginn deutlich verkürzt (< 15 mm), aber noch nicht verstrichen, war eine Verlängerung um 48 Stunden bei 91 % der Frauen erfolgreich und eine Verlängerung um sieben Tage noch bei 77 %. Bei 35 % konnte sogar eine Frühgeburt verhindert werden. Diese Ergebnisse bestätigen die Wirkung von NO als starkes Relaxans glatter Muskulatur und damit als ein effektives Tokolytikum.

Weiterhin untersuchten wir den Einfluss der SSW bei Therapiebeginn auf die Tokolyseeffektivität. Chemnitius (2012) konnte in ihrer Studie bei einem Tokolysebeginn vor der 28. SSW für GTN eine etwas bessere Effektivität im Vergleich zu Fenoterol beobachten. Auch in der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie von Smith et al. (2007a) war der Effekt von GTN vor der 28. SSW signifikant höher, mit einer medianen Schwangerschaftsverlängerung von 21 Tagen unter GTN im Vergleich zu nur 4 Tagen in der Kontrollgruppe. Beide Studienergebnisse beziehen sich jedoch auf die mediane Schwangerschaftsverlängerung. Wir hingegen untersuchten die Effektivität für die Prolongation um 48 Stunden und sieben Tage. Dabei war die Tokolyse mit GTN unabhängig von der SSW bei Therapiebeginn gleich effektiv. Gerade die Verlängerung um 48 Stunden ist für das neonatale Outcome entscheidend. Ob für diesen Endpunkt bei Smith et al. (2007a) auch eine Abhängigkeit des Schwangerschaftsalters bei Tokolysebeginn bestand, wurde nicht berichtet. Bei Frauen mit einem Schwangerschaftsalter < 32. SSW bei Therapiebeginn konnte signifikant seltener eine Frühgeburt vor der 37. SSW verhindert werden. Gründe hierfür dürften sein, dass bei diesen Frauen die absolute Schwangerschaftsverlängerung zur Verhinderung einer Frühgeburt deutlich länger ausfallen musste als bei Patientinnen, die erst später in der Schwangerschaft tokolysiert wurden. Zudem sind die Ursachen für vorzeitige Wehen bei Frauen, die sehr früh in der Schwangerschaft Frühgeburtsbestrebungen haben, durch die nur symptomatische tokolytische Therapie nicht beseitigt und es treten häufiger Rezidive auf.

Da der Anstieg der Frühgeburtenrate in Europa vor allem auf eine Zunahme der Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen ist (Zeitlin et al. 2013b), verglichen wir die

Tokolyseeffektivität bei Einlingen und Gemini. Für die Verlängerung um 48 Stunden konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Bei 93,9 % der Einlinge und 93,4 % der Gemini ermöglichte die Tokolyse mit GTN die Verabreichung von Glukokortikoiden zur Lungenreifeinduktion. Unsere Ergebnisse zeigen also, dass GTN für Gemini und Einlinge gleich effektiv ist. In der Studie von Chemnitius (2012) war die Effektivität bei Gemini der Fenoterolgruppe mit 85,7 % schlechter als bei Geminipatientinnen, die GTN erhielten (96,9 %). In andere Studien wurden keine Mehrlingsschwangerschaften einbezogen. Es ist bekannt, dass verschiedene Faktoren das Frühgeburtsrisiko bei Mehrlingsschwangerschaften erhöhen (Blondel et al. 2006). Dies zeigte sich auch in unserer Studie, da bei Geminipatientinnen die Tokolyseeffektivität für die Verlängerung bis zur vollendeten 37. SSW signifikant schlechter ausfiel als bei Einlingen.

Mit Ausnahme der oben genannten Studie beziehen sich alle bisherigen Publikationen zu Tokolytika auf Einlingsgraviditäten. Unklar ist, ob sich die Ergebnisse auf Mehrlingsschwangerschaften übertragen lassen. Da in Deutschland im Jahr 2008 64 % der Mehrlinge aber nur 7 % der Einlinge eine Frühgeburt waren (Zeitlin et al. 2013b), wäre es sinnvoll in zukünftigen Studien Mehrlinge stärker zu berücksichtigen.

6.3. Entbindungsmodus

Bei nicht aufzuhaltender Wehentätigkeit und Schädellage wird eine schonende vaginale Geburt in Sektiobereitschaft, bei Beckenendlage eine Sektio empfohlen. Diese Empfehlungen beziehen sich vor allem auf frühe Frühgeborene (*extremely preterm* und *very preterm*). Bei Kindern > 32. SSW ist ein individuelles Vorgehen angezeigt (Schneider et al. 2011).

Die Rate der Spontangeburt ist mit 51,4 % zwar niedrig, es muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich bei allen Schwangerschaften um Risikoschwangerschaften handelte. Betrachtet man wiederum den Geburtsmodus in Abhängigkeit des Gestationsalters, wird ein klarer Zusammenhang deutlich, der bereits von Bethune und Permezel (1997) beschrieben wurde. Vor allem Mütter extremer Frühgeborener mussten per Sektio cesarea entbunden werden. Dennoch wurden, im Unterschied zu den Ergebnissen, dieser Untersuchung von Rekha et al. (2012) 82 % der Patientinnen vaginal entbunden. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass sich die Ergebnisse von Rekha et al., auf Daten eines Indischen Krankenhauses beziehen, welche sich aufgrund der Unterschiede in der Gesundheitsversorgung nicht ohne weiteres mit den Daten aus Jena vergleichen lassen.

Das Geschlecht des Kindes kann als eigener Risikofaktor für eine Frühgeburt angesehen werden, wobei für männliche Kinder die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt höher ist (Zeitlin et al. 2002). Auch in dem Kollektiv dieser Studie fanden sich, wenn auch geringfügig, mehr männliche Neugeborene (53 %).

6.4. Neonatales Outcome

Smith et al. (2007a) konnten eine signifikante Reduktion der neonatalen Mortalität und Morbidität (*composite outcome*) unter GTN im Vergleich zu Placebo zeigen (RR 0,29 OR 0,09-1,00 p=0,048). In seiner Studie litten nur drei der Kinder, deren Mütter mit GTN tokolysiert wurden, an einer Komplikation (NEC, IVH, periventrikuläre Leukomalazie, chronische Lungenerkrankungen) und keines der Neugeborenen verstarb, wohingegen bei elf Kindern der Placebogruppe eine Komplikation auftrat und drei Kinder verstarben. Gegenüber Betamimetika wird GTN von Bisits et al. (2004) und Chemnitius (2012) als gleichwertig hinsichtlich der Reduktion der neonatalen Mortalität und Morbidität bewertet. Zwar erlaubt das Design dieser Studie für die Gesamtpopulation keine direkten Vergleiche, das Outcome der Neugeborenen kann aber dennoch als günstig eingeschätzt werden. Schleussner et al. (2001) kam in seiner Studie zu vergleichbaren Ergebnissen. Bei seinem Vergleich unterschieden sich die Mittelwerte des APGAR-Scores in den Gruppen von Fenoterol- oder GTN-behandelten Kinder nicht. Haghghi und Akbarian (2005) fanden ebenfalls keine Differenzen der APGAR-Werte nach einer Tokolyse mit dem NO-Donor Isosorbiddinitrat gegenüber Placebo.

Das Geburtsgewicht korreliert mit der Tragzeit und ist ein weiterer Parameter für die Bewertung des neonatalen Outcomes. In der quasi-experimentellen Studie von Shaikh et al. (2012) wogen nur 27,6 % der Kinder über 2400 g. Ergebnisse von 65 Frauen, die eine Pflastertokolyse erhielten, gingen in diese Studie ein, wobei das Schwangerschaftsalter bei Therapiebeginn in 88 % zwischen der 28. und 30. SSW lag. Die meisten Frauen der vorliegenden Studie waren bei Therapiebeginn in der 30. Woche schwanger und die Geburtsgewichte waren deutlich höher. 56 % der Neugeborenen wogen über 2500 g und nur zwei Kinder unter 500 g. Bei Wani et al. (2004) wogen sogar nur 21 % Kinder unter 2500 g. Allerdings ist bei Wani et al. (2004) nicht ersichtlich ist, welches durchschnittliche Schwangerschaftsalter die Frauen bei Geburt hatten.

Verlegungsrate

Eine Verlegung von Neugeborenen auf eine Neugeborenenintensivstation kann unterschiedliche Ursachen haben. Teilweise müssen die Kinder nur wenige Tage überwacht werden, in anderen Fällen entwickeln sie, häufig als Folge von Unreife, schwere Komplikationen. In unserer Population mussten 53 % aller Kinder nach der Geburt verlegt werden, die meisten von ihnen wegen Frühgeburtlichkeit (51 %) oder einer, mit dieser in engem Zusammenhang stehenden, respiratorischen Insuffizienz (33 %). Chemnitius (2012) kam mit 62 % (Frühgeburtlichkeit) und 22 % (respiratorische Insuffizienz) auf ähnliche Ergebnisse, die Summe dieser beiden Verlegungsursachen ist in beiden Studien sogar die gleiche. Nur 11 % wurden wegen Infektionen verlegt, obwohl diese eine der Hauptursachen vorzeitiger Wehentätigkeit darstellen (Gonçalves 2002). Dies zeigt, dass in den meisten Fällen, Mütter mit aufsteigenden Infektionen erfolgreich erkannt und behandelt wurden oder deswegen keine Tokolyse erhielten.

Im Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien ist die Verlegungsrate bei dieser Untersuchung sehr hoch. Beispielsweise wurden in der Thüringer Tokolysestudie von Schleussner et al. (2001) 22 %, in der Studie von Wani et al. (2004) 19 % und bei Rekha et al. (2012) nur 2 % der Kinder verlegt. Ob es eventuell Unterschiede in der Dokumentation oder in der Klassifikation einer Verlegung gab, kann im Nachhinein nur vermutet werden. Des Weiteren weisen die Ausschlusskriterien aller drei Arbeiten erhebliche Differenzen mit unseren auf. Zum Beispiel wurden Frauen mit einem vorzeitigem Blasensprung bei keiner der Studien berücksichtigt.

Fehlbildungen

8,6 % der Kinder wiesen Fehlbildungen auf. Das am häufigste betroffene Organ war hierbei das Herz. Da die fehlende Dokumentation eines unauffälligen Befundes im klinischen Alltag wahrscheinlicher ist als eine vorhandene Fehlbildung, die nicht in den Akten aufgeführt wird, hatte ein Großteil der 67 Kinder ohne Angaben vermutlich keine Fehlbildungen. Die Rate von 8,6 % überschätzt somit wahrscheinlich die tatsächliche Fehlbildungsrate. Da die frühgeburtliche Entwicklung des Herzens bereits in der 9. SSW größtenteils abgeschlossen ist (Sylva et al. 2014) und zudem alle bisherigen Studienergebnisse auf keinerlei negative Auswirkungen von GTN für den Fetus hindeuten (Conde-Agudelo und Romero 2013), ist davon auszugehen, dass die beobachteten Fehlbildungen unabhängig von der pharmakologischen Tokolyse waren. Es ist jedoch anzumerken, dass Fehlbildungen als Ursache vorzeitiger Wehentätigkeit durchaus eine wichtige Rolle spielen (Yuan et al. 2010).

Morbidität

Der Großteil bisheriger Arbeiten zur Tokolyse beschäftigte sich primär mit der effektiven Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden. Daten zum neonatalen Outcome fehlen in vielen dieser Studien oder wurden nur sehr eingeschränkt erhoben. Vielmehr wird geschlussfolgert, dass die Verlängerung um 48 Stunden eine Verbesserung des neonatalen Outcomes mit sich bringt, ohne dies explizit zu überprüfen. Da unserer Meinung nach aber die Morbidität der Neugeborenen der wichtigste Endpunkt zur Beurteilung eines Tokolytikum sein sollte, werteten wir diese anhand einer Reihe von Parametern aus.

Als einer der Indikatoren zur Beurteilung der neonatalen Morbidität wurden in dieser Analyse die Rate der Kinder mit einem Atemnotsyndrom (ANS) definiert. Die Unterteilung in verschiedene Schweregrade des ANS erfolgte in keiner anderen Studie, was einen Vergleich der Ergebnisse erschwert. In der Studie von Smith et al. (1999) litten 18 % der Neugeborenen an einem ANS, bei Rekha et al. (2012) waren es nur 2 %. Unsere Beobachtungen ergaben für 15 % der Kinder ein ANS Grad 3 und für weitere 25 % ein ANS Grad 2. Geht man davon aus, dass sich die Angabe von Smith et al. nur auf schwere Fälle des ANS beziehen, stimmen seine Beobachtungen mit unseren Ergebnissen überein.

Mit knapp 16 % ist die Rate der Kinder, die in Jena nach einer mütterlichen GTN-Tokolyse maschinell beatmet werden mussten, um ein Vielfaches höher als bei Wani et al. (2004) (4 %) oder Rekha et al. (2012) (2 %). Beide Studien verglichen GTN mit Betamimetika. Von Rekha et al. wurden allerdings Frauen mit einem Gestationsalter zwischen der 24. und 37. SSW einbezogen, wohingegen unsere Ergebnisse auch Daten von Frauen vor der 24. und maximal bis zur 34. SSW beinhalten. Auch gab es bei Rekha et al. kein Kind, das vor der 28. SSW (*extremly preterm*) zur Welt kam und nur 4 %, die zwischen der 29. und 32. SSW (*very preterm*) geboren wurden. In unserer Studie waren 8,3 % *extremly preterm* (< 28. SSW) und 12,8 % *very preterm* (28.-32. SSW), was vermutlich die Ursache für die großen Unterschiede der Ergebnisse ist, da gerade diese sehr kleinen Frühgeborenen aufgrund ihrer sehr unreifen Lungen respiratorische Probleme haben. In den meisten Studien, insbesondere in Placebo-kontrollierten, fehlen jedoch Angaben zur maschinellen Beatmung der Neugeborenen.

Das Auftreten von IVH ist oft assoziiert mit dem Einsatz einer maschineller Beatmung (Aly et al. 2012). Diesen Zusammenhang konnten auch wir beobachten, denn alle acht Kinder mit IVH (4 %) wurden beatmet. Ähnliche Ergebnisse für die Häufigkeit von IVH finden sich in der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie von Smith et al. (2007a) (3 %). Die Ergebnisse einer randomisierten Tokolyse-Studie (RNO-Tokolyse-Trial) zeigen, dass das Risiko einer IVH unter GTN im Vergleich zu Fenoterol signifikant geringer ist. Daten von insgesamt 238 Frauen

gingen in diese Studie ein, wobei nur 1,6 % der Kinder unter GTN, aber 6,7 % unter Fenoterol eine IVH entwickelten.

In der vorliegenden Studie waren der Einsatz einer maschinellen Beatmung und das Auftreten von IVH außerdem von der SSW bei Geburt und der SSW bei Tokolysebeginn abhängig. Alle Kinder mit IVH sind noch vor der 28. SSW zur Welt gekommen, ihre Mütter wurden demnach auch noch vor der 28. SSW tokolysiert. Gemini mussten im Vergleich zu Einlingen signifikant häufiger maschinell beatmet werden. Dieses Ergebnis hängt vermutlich mit der höheren Frühgeburtenrate unter den Gemini zusammen.

Auch wenn die antenatale Gabe von Glukokortikoiden die Lungenreifung beschleunigt, ist bei vielen Frühgeborenen die Surfactantproduktion noch nicht ausreichend, um eine suffiziente Entfaltung der Lunge zu ermöglichen. Eine intratracheale Surfactantgabe bei Frühgeborenen kann dazu beitragen, die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung und die damit verbundene Morbidität zu senken (Bohlin et al. 2007). Unsere Ergebnisse bestätigen dies, da bei 90 % der Kinder die Surfactant erhielten, keine maschinelle Beatmung erfolgte, sondern eine Atemunterstützung mit CPAP ausreichte.

Eine NEC, Sepsis oder eine andere, schwere Infektion waren weitere Parameter für die Beurteilung der neonatalen Morbidität. Ein Vergleichswert konnte für NEC in der Studie von Smith et al. (2007a) gefunden werden (0 %), welcher unserem Ergebnis (0,9 %) sehr nahe liegt. In der Publikation von Bisits et al. (2004) sind die Raten für NEC unter GTN (8,5 %) oder Betamimetika (8,4 %) deutlich höher. In diese Studie wurden indes nur Frauen mit einem vorzeitigen Blasensprung oder einem positiven Fibronektintest eingeschlossen.

Die Rate schwerer Infektionen war mit 33 % bei Mehrlingen signifikant höher als bei Einlingen (9 %) ($p=0,03$). Insgesamt ist die Morbidität der Mehrlinge aber ebenfalls eher günstig, denn obwohl die Frühgeburtenrate bei ihnen höher lag, bestand kein signifikanter Unterschied in der Sepsisrate, keines der Gemini entwickelte eine NEC und auch nur 2,7 % höhergradige IVH im Vergleich zu 3,3 % bei Einlingen.

Eine Verbesserung der neonatalen Morbidität ist bisher für kein Tokolytikum ausreichend wissenschaftlich belegt, obwohl dieser Endpunkt das zentrale Ziel einer Tokolyse darstellen sollte. Die Ergebnisse dieser Untersuchung können so interpretiert werden, dass durch die Tokolyse mit NO-Donoren dieses Ziel erreicht wird. Smith et al. (2007a) konnte bereits eine Verbesserung der Gesamtmorbidität unter GTN im Vergleich zu Placebo zeigen. Die Morbidität der Kinder, auch hinsichtlich der Langzeitfolgen, sollte in weiterführenden Studien noch genauer untersucht werden, um den Einfluss von NO-Donoren und anderen Tokolytika besser bewerten zu können.

Mortalität

Für die perinatale Mortalitätsrate finden sich unterschiedliche Ergebnisse in der Literatur. In den Studien von Schleussner et al. (2001) und Smith et al. (2007a) kam es zu keinem perinatalen Todesfall unter GTN. Die neonatale Mortalitätsrate betrug bei Chemnitiuș (2012) und Bisits et al. (2004) unter einem Prozent (0,7 und 0,8). Mit 2,7 % liegen unsere Beobachtungen im Bereich der Ergebnisse von Rekha et al. (2012) (2 %) und (Wani et al. 2004) (3 %). Betrachtet man das jeweilige Studiendesign genauer ist festzustellen, dass anders als in unserer Studie, bei Schleussner et al. (2001) sowie bei Smith et al. (2007a) nur Einlingsschwangerschaften eingeschlossen wurden. Dies muss bei dem Vergleich der Ergebnisse berücksichtigt werden, da ein Drittel der verstorbenen Kinder unserer Studie ein Zwilling war. Auch der Verdacht auf eine Fehlbildung des Kindes zählte bei Smith et al. (2007a) zu den Ausschlusskriterien. In unserer Analyse verstarben zwei der Neugeborenen auf Grund schwerer Fehlbildungen (CAML, Steißbeinteratom). Bei diesen Kindern hatte man versucht durch die Tokolyse die Operationsfähigkeit zu erreichen.

Bei sieben der verstorbenen Kinder handelte es sich um extreme Frühgeborene (< 28. SSW), drei von ihnen hatten die 24. SSW noch nicht vollendet. Die Studie von Stoll et al. (2015) zeigt eindrucksvoll die exponentielle Steigerung der Überlebenschancen Frühgeborener von gerade einmal 32 % in der 23. Woche auf 62 % in der 24. SSW. Diese Rate steigt weiter an, wobei Frühgeborene in der 28. SSW eine Überlebenschance von 94 % erzielen. Auch in unserer Studie nahm die Mortalität mit zunehmenden Schwangerschaftsalter, sowohl bei Tokolysebeginn als auch zum Zeitpunkt der Geburt, ab. Signifikant war der Unterschied aber nur für die neonatale Mortalität Reifgeborener im Vergleich zu extremen Frühgeborenen (\leq 28. SSW).

Eine Verlängerung der Schwangerschaft um 48 Stunden gelang zwar bei elf der 13 Frauen, deren Kinder neonatal verstarben, jedoch wurden sechs von ihnen unter laufender Tokolyse entbunden, die symptomatische Behandlung der drohenden Frühgeburt war letztlich erfolglos.

6.5. Therapieumstellung und Nebenwirkungen

Insgesamt lag die Rate an Frauen, deren Therapie auf ein anderes Tokolytikum umgestellt wurde, bei 13 %. Bei Bisits et al. (2004) erhielten 35 % der Frauen aus dem GTN-Arm zusätzlich eine „Rescue Therapie“ mit Betamimetika. In unserer Studie waren die 54 Frauen, bei denen GTN keine ausreichende Wirkung zeigte, signifikant älter und wiesen eine signifikant

kürzere Zervixlänge bei Therapiebeginn im Vergleich zu Frauen auf, die gut auf die Therapie ansprachen. Eine Therapieumstellung bei Wirkungslosigkeit erfolgte bei 80 % innerhalb der ersten 48 Stunden. Möglicherweise wäre aber, aufgrund des von uns ermittelten Risikoprofils, gerade bei älteren Frauen mit stark verkürzter Zervix eine Wehenhemmung mit einem anderen Tokolytikum zu empfehlen. Ob andere Tokolytika bei diesen Frauen wirkungsvoller sind, ist jedoch nicht untersucht.

Eine Kombinationstokolyse aus GTN und Indometacin erfolgte bei „Therapieversagerinnen“ signifikant häufiger. Vermutlich versprach man sich durch die unterschiedlichen Angriffspunkte der Tokolytika eine Potenzierung der Wirkung. Unsere Ergebnisse geben aber Anlass diesen Einsatz der Kombinationstokolysen kritisch zu überdenken, da die erhofften positiven Effekte nicht erzielt werden können. Vielmehr bestätigen sich die Leitlinienempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2010), welche von Kombinationstokolysen abraten.

Die Nebenwirkungen für Mutter und Kind sind unter GTN so gering wie bei kaum einem anderen Tokolytikum. Unter Betamimetika treten kardiale Nebenwirkungen wie Palpationen, Tachykardie, Brustenge und Übelkeit signifikant häufiger auf und können zu lebensbedrohlichen Situationen führen (Duckitt et al. 2014). Kalziumantagonisten wie Nifedipin können Dyspnoe, Lungenödeme, Hypotension und Myokarditiden verursachen (van Geijn et al. 2005). Bei der Gabe von Prostaglandinsynthesehemmern besteht die Gefahr eines vorzeitigen Schlusses des Ductus Arteriosus Botalli (Koren et al. 2006) und der Ausbildung eines Oligohydramnions, weshalb sie nur vor der 32. SSW und unter Beachtung einer Reihe von Kontraindikation, wie beispielsweise der Verdacht auf eine fetale Nierenanomalie, verwendet werden dürfen. Eine Cochrane Analyse kommt zu dem Schluss, dass die Datenlage bezüglich kindlicher Nebenwirkungen für Indometacin noch nicht ausreicht, um eine klare Aussage zu treffen (Reinebrant et al. 2015).

Für GTN sind Kopfschmerzen die Hauptnebenwirkung. Sie sind durch die NO vermittelte Vasodilatation bedingt. Kopfschmerzen können subjektiv als sehr unangenehm und belastend empfunden werden, sodass sie unter Umständen zu einer Therapieumstellung zwingen. In unserer Studie wurde bei insgesamt 1,7 % aller Patientinnen die Therapie aufgrund zu starker Kopfschmerzen nicht fortgeführt. Obgleich jegliche therapeutische Maßnahme bei drohender Frühgeburt in keiner Weise ein zusätzliches Risiko für das Neugeborene mit sich bringen sollte, treten unter Betamimetika folgenschwere Komplikationen wie IVH gehäuft auf (Bisits et al. 2004, Groome et al. 1992). Im Gegensatz dazu ist GTN ein sehr nebenwirkungsarmes Medikament. Eine Bedrohung für Mutter oder Kind geht von keiner der unerwünschten

Wirkungen aus. Im Vergleich zu Betamimetika zeigte sich auch für andere Tokolytika wie Kalziumantagonisten (Flenady et al. 2014b), Prostaglandinsynthesehemmern (Reinebrant et al. 2015) und Oxytozinantagonisten (Flenady et al. 2014a) ein geringeres Nebenwirkungsspektrum. Weiterführende Studien sollten deshalb auch diese Tokolytika GTN gegenüberstellen, um beurteilen zu können, welches der Pharmaka nicht nur hinsichtlich der Nebenwirkungen die größten Vorteile bietet. Die einfache Anwendung ist hierbei ein klarer Pluspunkt der Pflastertokolyse. Material und entsprechend geschultes Personal für einen intravenösen Zugang, der beispielsweise bei der intravenösen Tokolyse mit Oxytozinantagonisten oder Betamimetika benötigt wird, fallen bei GTN weg. Ein intravenöser Zugang ist immer ein invasiver Eingriff und stellt damit auch eine Infektionsquelle dar. Diese Faktoren scheinen in den Industrienationen nebensächlich zu sein. Da jedoch, global betrachtet, die meisten Frühgeborenen in Regionen mit sehr schlechterer medizinischer Versorgung zur Welt kommen, wird schnell klar, dass ein Tokolytikum, welches in Form von Pflastern auf die Haut geklebt werden kann, eine viel größere Gruppe Frauen erreichen kann, als intravenöse Pharmaka.

6.6. Veränderung der Parameter über den Beobachtungszeitraum

Da unsere Studie mit 13 Jahren einen sehr langen Zeitraum einschließt, ist die Betrachtung der Ergebnisse im Jahresverlauf sinnvoll, um unsere Beobachtungen besser interpretieren zu können. Zudem war es hierdurch möglich ggf. vorhandene Tendenz verschiedener Endpunkte zu erfassen.

Anzahl der Tokolysen

Der starke Rückgang der GTN-Tokolysen um 57 % seit dem Jahr 2005 hängt mit dem Wechsel der Klinikleitung und der damit verbundenen Änderung im Therapieregime vorzeitiger Wehentätigkeit zusammen. Abgesehen von leichten Schwankungen blieb die Rate der GTN-Tokolysen bis 2014 bezogen auf die Gesamtgeburtenanzahl relativ konstant. Ebenso ist eine Zunahme des Anteils der GTN-Tokolysen an allen in Jena durchgeführten Tokolysen und ein Anstieg der Gesamtgeburtenzahl zu beobachten. Fasst man diese Beobachtungen zusammen, kann insgesamt ein Rückgang der Tokolysen an der Universitätsfrauenklinik Jena verzeichnet werden. Nur wenn keine Kontraindikationen vorliegen und eine kurzfristige Verlängerung der Schwangerschaft Vorteile bringt, wie beispielsweise der Transfer der Schwangeren in ein geeignetes Perinatalzentrum, sollte eine Tokolyse erfolgen (Royal College of Obstetricians and

Gynaecologists RCOG 2011). Unsere Ergebnisse zeigen, dass in Jena konsequent versucht wurde diese Handlungsempfehlung umzusetzen.

Für Fenoterol, welches als Tokolytikum noch sehr weit verbreitet eingesetzt wird, ist eine hohe Rate schwerwiegender Nebenwirkungen in zahlreichen Studien bestätigt worden (Neilson et al. 2014, CPLG 1992). In Jena ist ein deutlicher Rückgang des Einsatzes von Fenoterol zu beobachten, obgleich mit 22 % der Anteil an allen Tokolysen weiterhin sehr hoch ist. Insbesondere Frauen, deren initiale Tokolyse in auswärtigen Krankenhäusern oder durch einen Notarzt begonnen wurde, wurden mit Fenoterol behandelt. Dem Einsatz nebenwirkungsärmerer Alternativen stehen vermutlich vor allem die Einschränkungen in der Zulassung und die damit verbundenen möglichen rechtlichen Folgen im Weg.

Patientenbezogene Parameter und Tokolyseeffektivität

Erst ab einer Zervixlänge unter 25 mm empfiehlt die deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in ihren aktuellen Leitlinien eine pharmakologische Wehenhemmung (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2010). Die Abnahme der durchschnittlichen Zervixlänge bei Tokolysebeginn zeigt, dass im Verlauf der Jahre dieses Indikationskriterium strenger berücksichtigt wurde. Auch „Langzeittokolysen“, die in früheren Jahren noch häufiger durchgeführt wurden, sind heute äußerst selten. Die starke Abnahme der medianen Tokolysedauer von neun auf zwei Tage ist ein Zeichen der konsequenten Einhaltung einer Tokolysedauer von 48 Stunden entsprechend aktueller Empfehlungen. Gleichzeitig ist auch das Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Geburt gesunken. Da die Verhinderung einer Frühgeburt jedoch kein primäres Ziel der Tokolyse darstellt, ist der Anstieg der Frühgeburtenrate unter den tokolysierten Frauen kein Indikator eines unzureichenden Therapieerfolgs. Allerdings hat die Tokolyseeffektivität, gemessen an der erfolgreichen Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden, ebenfalls im Verlauf der Jahre abgenommen. Mithilfe binär und multinomialer logistischer Regressionsrechnungen konnten unsere Ergebnisse auf mögliche Einflussfaktoren untersucht werden. Hierbei zeigte sich, dass die Zervixlänge bei Tokolysebeginn einen Einfluss auf den Erfolg für eine Prolongation um 48 Stunden hatte. Die daraufhin durchgeführte multinomiale logistische Regressionsrechnung konnte unsere Vermutung jedoch nicht bestätigen, dass die im Jahresverlauf abnehmende Zervixlänge die Ursache für die negative Entwicklung des Tokolyseerfolgs ist.

In unserer Studie wurden gleichermaßen Geminipatientinnen und Einlingsschwangerschaften berücksichtigt. Der Anteil an Mehrlingsschwangerschaften ist im Verlauf der Jahre gestiegen. Ursache hierfür ist der zunehmende Einsatz von IVF. Da das Vorliegen einer

Mehrlingsschwangerschaft ein Risikofaktor für vorzeitige Wehentätigkeit ist (Blondel et al. 2006), wurde auch der Einfluss des Geminiananteils für die erfolgreiche Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden in einer binär logistischen Regressionsrechnung berechnet. Entgegen unserer Erwartungen zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Anzahl der Kinder auf die Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden. Die Zunahme der Mehrlingsschwangerschaften konnte somit auch nicht die Ursache für die Abnahme des Tokolyseerfolgs sein. Offensichtlich bestehen noch andere Einflussfaktoren, die in der vorliegenden Analyse nicht erfasst wurden. Mögliche Faktoren, die beispielsweise in die Studie von Smith et al. (2007a) eingingen, sind die ethnische Abstammung der Frauen, der Alkohol- und Nikotinkonsum während der Schwangerschaft, das Vorhandensein einer intakten Partnerschaft und der sozioökonomische Status.

Analog zu den Ergebnissen für den Tokolyseerfolg über 48 Stunden, ist auch ein Rückgang in der Schwangerschaftsverlängerung um sieben Tage im Verlauf der Jahre zu sehen. Eine binär logistische Regressionsanalyse ergab zwar für die Verlängerung um sieben Tage einen signifikanten Einfluss der Anzahl der Kinder, dennoch ist, auch unter Berücksichtigung der Zunahme an Mehrlingsschwangerschaften und der abnehmenden Zervixlänge, ein Rückgang des Tokolyseerfolgs für sieben Tage im Verlauf der Jahre zu beobachten. Dies konnte wiederum mit Hilfe einer multinomialen logistischen Regressionsanalyse berechnet werden. Vermutlich hängt auch diese Abnahme im Tokolyseerfolg mit einem steigenden Anteil an Frauen, die ein sehr hohes Risiko für eine Frühgeburt aufweisen, zusammen.

Neonatales Outcome

Obwohl die Frühgeburtenrate gestiegen ist, blieb das kurzfristige neonatale Outcome, gemessen im APGAR-Score, im Verlauf der Jahre konstant. Die Verlegungsrate ist parallel zu der Frühgeburtenrate gestiegen. Tendenziell ist jedoch die Rate schwerer Atemnotsyndrome, einer Sepsis sowie Infektionen und auch der Anteil maschinell beatmeter Kinder gesunken. Diese Beobachtungen können als Erfolge der Perinatalmedizin gewertet werden, welche in der intensivmedizinischen Versorgung von Frühgeborenen in den letzten Jahren große Fortschritte verzeichnet hat (Condie et al. 2013). Die konstante Mortalitäts- und Morbiditätsrate bei einer abnehmenden Erfolgsrate für die Verlängerung um 48 Stunden könnte jedoch auch ein Hinweis auf positive Einflüsse von GTN auf die neonatale Mortalität und Morbidität sein. Die Verbesserung des neonatalen Gesamtoutcomes unter GTN zeigte sich schon in der Studie von Smith et al. (2007a). Insgesamt ist die wissenschaftliche Datenlage jedoch noch nicht ausreichend, um eine klare Aussage zur neonatalen Morbidität und Mortalität zu treffen.

Weiterführende Studien sollten den Schwerpunkt auf das Outcome der Neugeborenen legen. Hierbei wäre auch ein Follow-up für die Analyse des Langzeitoutcomes der Frühgeborenen sinnvoll.

6.7. Stärken und Limitationen der Studie

Das Tokolyseregister der Universitätsfrauenklinik Jena, welches die Grundlage dieser Studie darstellte, ist ein prospektiv erstelltes Register. Verschiedene Faktoren, wie Personalwechsel, Probleme in der einheitlichen Dokumentation sowie logistische Schwierigkeiten haben jedoch dazu geführt, dass die Daten ab dem Jahr 2009 retrospektiv aus den Akten des Archives in das Register übertragen wurden.

Ein Vorteil retrospektiver Studien ist die Möglichkeit, sehr lange Beobachtungszeiträume und große Patientenkollektive betrachten zu können. In unserer Studie konnten dadurch Aussagen über die Entwicklung und die Änderungen im Therapiemanagement vorzeitiger Wehentätigkeit für eine Zeitspanne von 13 Jahren gemacht werden. Damit gingen Datensätze von insgesamt 521 Frauen in die Studie ein. Jede retrospektive Datenanalyse geht aber mit der Einschränkung einher, dass auf bereits im Vorfeld getätigte Dokumentation zurückgegriffen wird, die sich häufig als lückenhaft darstellt. Gerade bei Frauen, die im Verlauf ihrer Schwangerschaft in der Universitätsfrauenklinik tokolysiert wurden, aber in einer heimatnahen Klinik entbunden wurden, war die Vervollständigung der kindlichen Daten schwierig. Nach einer schriftlichen Anfrage an die jeweiligen Patientinnen, waren wir auf deren Rückantwort angewiesen. Nur etwa die Hälfte der Frauen sendete den Fragebogen an das Universitätsfrauenklinikum zurück. Da die vorhandenen Registerdaten für die Morbidität der Neugeborenen unvollständig waren, konnten für die Auswertungen dieser nur Daten ab dem Jahr 2009 in die Rechnungen einbezogen werden.

Auch das Unwissen über die Bedingungen, unter denen die Daten erfasst wurden, und damit mögliche Faktoren, die bestimmte Entscheidungen beeinflusst haben, sind klare Nachteile der retrospektiven Datenerfassung (Schumacher und Schulgen 2009). Die Therapie wurde in unserer Population, im Unterschied zu einer randomisierten Studie, bei jeder Patientin bewusst gewählt. Mögliche Kofaktoren, welche unabhängig von der Therapie die Ergebnisse positiv oder negativ beeinflusst haben, können retrospektiv nicht mehr erfasst werden. Angaben zu weiteren Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit, wie die Zugehörigkeit zu ethnischen Gruppen oder das Risikoverhalten der Mutter während der Schwangerschaft, konnten nicht ermittelt

werden. Ein weiterer Kritikpunkt sind die teilweise sehr kleinen Gruppengrößen, die nach der Einteilung der Population anhand unterschiedlicher Kriterien entstanden und zu Verzerrungen führen können. Minimiert werden konnte ein Bias durch den behandelnden Arzt, im Sinne einer selbsterfüllenden Prophezeiung zu Gunsten der Effektivität von GTN, denn während des sehr lange Beobachtungszeitraumes kam es zu mehrfachen Personalwechseln.

In der modernen Medizin ist, nach dem Prinzip der „Evidence Based Medicine“, eine ausreichende wissenschaftliche Grundlage die Voraussetzung jeder Behandlung. Die Zulassung neuer Therapien erfolgt daher in aller Regel erst, nachdem den zuständigen Behörden Wirksamkeitsnachweise in Form ausreichend wissenschaftlicher Studien vorliegen. Die höchste Aussagekraft haben hierbei randomisierte kontrollierte Studien, auch wenn Benson und Hartz (2000) und Concato et al. (2000) bei dem Vergleich randomisierter klinischer Studien mit Beobachtungsstudien keine Unterschiede in der Behandlungseffektivität fanden. Randomisierte Studien können an der Teilnahmeverweigerung der Patienten scheitern und sind teilweise ethisch schwer vertretbar, falls, wie beispielsweise in unserer Studie, die Therapie einen erheblichen Nutzen für das neonatale Outcome verspricht. Beobachtungsstudien sind deshalb trotz ihrer methodischen Mängel in vielen Bereichen der Medizin unverzichtbar (Schumacher und Schulgen 2009).

Olson et al. (2008) beschrieben die Schwierigkeiten klinischer Studien speziell für Tokolytika. Dabei kritisieren die Autoren, dass in den meisten Studien die Schwangerschaftsprolongation als Endpunkt gewählt wurde. Durch dieses auf ein besseres neonatales Outcome zu schließen, sei, nach Meinung der Autoren, gefährlich. Viel aussagekräftiger bezüglich der Effektivität und Sicherheit neuer Tokolytika sei es, die neonatale Mortalität und Morbidität in Abhängigkeit der Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Geburt, zu betrachten. In unserer Studie wurde diese Empfehlung berücksichtigt, denn eine Schwangerschaftsverlängerung ohne Verbesserung des neonatalen Outcomes stellt unserer Meinung nach keinen erkennbaren Nutzen dar.

7 Schlussfolgerung

Im Zentrum der Arbeit stand die Bewertung der Effektivität und insbesondere des neonatalen Outcomes der Tokolyse mit NO-Donoren. Am Universitätsfrauenklinikum Jena kommen seit 2002 NO-Donoren in Form von Nitroglycerin-haltigen Pflastern als first-line Therapie bei vorzeitiger Wehentätigkeit zur Anwendung. Da laut der aktuellsten Cochrane Analyse noch keine ausreichende Datenlage für die Wirksamkeit dieser Therapieform belegt ist, erfolgt der Einsatz von GTN weiterhin off-label. Die von vielen Seiten noch bestehenden Zweifel an NO-Donoren als effektives und sicheres Tokolytikum können mithilfe unserer Studie zumindest teilweise widerlegt werden, da wir zeigen konnten, wie sich GTN im klinischen Alltag nicht nur als effektive, nebenwirkungsarme Therapiealternative bezüglich der Schwangerschaftsverlängerung erwies, sondern vor allem auch die Morbidität und Mortalität der Neugeborenen positiv beeinflussen konnte.

Die klinische Effektivität von NO-Donoren zeigte sich für die Verlängerung um 48 Stunden als sehr effektiv. Dabei konnten wir zeigen, dass dieser Effekt in jedem Schwangerschaftsalter zu Therapiebeginn bestand und dass selbst bei verstrichener Zervix in über 50 % der Fälle die Verzögerung des Geburtstermins gelang. Die Erfolgsquote für eine Verlängerung um 48 Stunden stieg mit zunehmender Zervixlänge weiter an, wobei sie für Frauen mit einer Zervixlänge unter 15 mm bereits bei über 90 % lag. Damit sollten die Zweifel bezüglich der Wirksamkeit einer Tokolyse mit NO-Donoren aufgehoben sein.

Gleichermaßen konnten wir eine ebenso gute tokolytische Effektivität bei Mehrlingsschwangerschaften zeigen, sodass GTN auch bei Vorliegen einer solchen zur Anwendung kommen kann.

Auch wenn das primäre Ziel der Tokolyse die Verlängerung um 48 Stunden und damit die Ermöglichung der Gabe von Glukokortikoiden zur Lungenreifeinduktion ist, sollten wir nicht vergessen, dass das Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Geburt mit der neonatalen Mortalität und Morbidität korreliert. Die Verlängerung um sieben Tage bleibt daher ein wichtiger Endpunkt, wobei wir auch hierfür die Wirksamkeit von GTN bestätigen konnten.

Die positiven Effekte spiegelten sich auch in der neonatalen Mortalität und Morbidität wieder.

Da in unserer Studie keine Kontrollgruppe vorgesehen war, bleibt die endgültige Bewertung dieser Ergebnisse schwierig. Es bedarf daher weiterer Studien, um bezüglich des neonatalen Outcomes eine breitere wissenschaftliche Grundlage zu schaffen.

Die Betrachtung der Veränderungen im Beobachtungszeitraum ergab, dass die Indikationskriterien zur Tokolyse in der Universitätsfrauenklinik Jena zunehmend kritischer gestellt wurden und so die Leitlinienempfehlung in wachsendem Maße umgesetzt wurde. Die Tokolysedauer, die Zervixlänge bei Tokolysebeginn und der Anteil der Tokolysen an der Gesamtgeburtenszahl sind im Verlauf der 13 Jahre gesunken. Damit nimmt das Universitätsklinikum Jena im internationalen Vergleich eine Sonderrolle ein. Zudem ist trotz einer steigenden Frühgeburtenrate das neonatale Outcome konstant geblieben. Diese Effekte sind vermutlich ein Verdienst der Fortschritte in der Perinatalmedizin der letzten Jahre.

Es sollten noch weitere Studien erfolgen, um die von uns beobachtete Reduktion der neonatalen Mortalität und Morbidität bewerten zu können, da diese in den bisherigen Studien noch nicht ausreichend analysiert wurde. Auch Vergleichsstudien mit anderen Tokolytika wie beispielsweise Kalziumantagonisten oder Prostaglandinsynthesehemmern könnten helfen, NO-Donoren für das Management vorzeitiger Wehen besser einordnen zu können.

An der Wirksamkeit von NO-Donoren zur Tokolyse sollte nach den vorliegenden Erkenntnissen nicht weiter gezweifelt werden.

Literaturverzeichnis

- Abernethy DR, Schwartz JB. 1999. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med*, 341 (19):1447-1457.
- Abouleish AE, Corn SB. 1994. Intravenous nitroglycerin for intrapartum external version of the second twin. *Anesth Analg*, 78 (4):808-809.
- Adelstein RS, Conti MA. 1975. Phosphorylation of platelet myosin increases actin-activated myosin ATPase activity. *Nature*, 256 (5518):597-598.
- Allen B, Jr., Green NS. 2004. March of Dimes prematurity campaign: a call to action. *J Natl Med Assoc*, 96 (5):686-688.
- Allen MC, Alexander GR, Tompkins ME, Hulsey TC. 2000. Racial differences in temporal changes in newborn viability and survival by gestational age. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 14 (2):152-158.
- Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. 2012. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev*, 34 (3):201-205.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice B-O. 2012. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol*, 119 (6):1308-1317.
- Amorim MM, Lippo LA, Costa AA, Coutinho IC, Souza AS. 2009. Transdermal nitroglycerin versus oral nifedipine administration for tocolysis: a randomized clinical trial. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 31 (11):552-558.
- Ananth CV, Vintzileos AM. 2006. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 19 (12):773-782.
- Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, Chabanier P, Joly-Pedespan L, Lecomte B, Vendittelli F, Dreyfus M, Guillois B, Burguet A, Sagot P, Sizun J, Beuchee A, Rouget F, Favreau A, Saliba E, Bednarek N, Morville P, Thiriez G, Marpeau L, Marret S, Kayem G, Durrmeyer X, Granier M, Baud O, Jarreau PH, Mitanchez D, Boileau P, Boulot P, Cambonie G, Daude H, Bedu A, Mons F, Fresson J, Vieux R, Alberge C, Arnaud C, Vayssiere C, Truffert P, Pierrat V, Subtil D, D'Ercole C, Gire C, Simeoni U, Bongain A, Sentilhes L, Roze JC, Gondry J, Leke A, Deiber M, Claris O, Picaud JC, Ego A, Debillon T, Poulichet A, Coline E, Favre A, Flechelles O, Samperiz S, Ramful D, Branger B, Benhammou V, Foix-L'Helias L, Marchand-Martin L, Kaminski M. 2015. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr*, 169 (3):230-238.
- AQUA -Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. 2015. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014 16/1 -Geburtshilfe https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GE BH_2014.pdf:

- Arias F, Rodriguez L, Rayne SC, Kraus FT. 1993. Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 168 (2):585-591.
- Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. 1989. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 2 (8663):577-580.
- Behrends JC. 2010. *Physiologie 93 Tabellen*. Stuttgart: Thieme.
- Behrman RE, Butler AS. 2007. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington DC: National Academy of Sciences.
- Bennett PR, Rose MP, Myatt L, Elder MG. 1987. Preterm labor: stimulation of arachidonic acid metabolism in human amnion cells by bacterial products. *Am J Obstet Gynecol*, 156 (3):649-655.
- Benson K, Hartz AJ. 2000. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med*, 342 (25):1878-1886.
- Bethune M, Permezel M. 1997. The relationship between gestational age and the incidence of classical caesarean section. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 37 (2):153-155.
- Bezold KY, Karjalainen MK, Hallman M, Teramo K, Muglia LJ. 2013. The genomics of preterm birth: from animal models to human studies. *Genome Med*, 5 (4):34.
- Bishop EH. 1964. Pelvic Scoring for Elective Induction. *Obstet Gynecol*, 24:266-268.
- Bisits A, Madsen G, Knox M, Gill A, Smith R, Yeo G, Kwek K, Daniel M, Leung TN, Cheung K, Chung T, Jones I, Toohill J, Tudehope D, Giles W. 2004. The Randomized Nitric Oxide Tocolysis Trial (RNOTT) for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 191 (3):683-690.
- Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M, Lawn J, Born Too Soon Preterm Birth Action G. 2013. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*, 10 Suppl 1:S2.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. 2012. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 379 (9832):2162-2172.
- Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J. 2006. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG*, 113 (5):528-535.
- Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. 2001. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol*, 98 (3):379-385.
- Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. 2007. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol*, 27 (7):422-427.

- Bradley KK, Buxton IL, Barber JE, McGaw T, Bradley ME. 1998. Nitric oxide relaxes human myometrium by a cGMP-independent mechanism. *Am J Physiol*, 275 (6 Pt 1):C1668-1673.
- Bredt DS, Snyder SH. 1990. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87 (2):682-685.
- Buhimschi I, Yallampalli C, Dong YL, Garfield RE. 1995. Involvement of a nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in control of human uterine contractility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 172 (5):1577-1584.
- Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH. 1992. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science*, 257 (5068):401-403.
- Carr-Hill RA, Hall MH. 1985. The repetition of spontaneous preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol*, 92 (9):921-928.
- Challis JR, Matthews SG, Van Meir C, Ramirez MM. 1995. Current topic: the placental corticotrophin-releasing hormone-adrenocorticotrophin axis. *Placenta*, 16 (6):481-502.
- Challis JRG. 2000. Mechanism of parturition and preterm labor. *Obstet Gynecol Surv*, 55 (10):650-660.
- Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. 2000. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev*, 21 (5):514-550.
- Chemnitus S. 2012. Prospektive Erfassung von Nutzen und Effektivität einer Tokolyse mit dem transdermalen NO-Donor Nitroglycerin oder mit einer intravenösen Fenoterol-Bolusinfusion in der klinischen Routine [Dissertation]. Jena: Thüringer Universitäts- und Landesbibliothek.
- Chwalisz K, Garfield RE. 1998. Role of nitric oxide in the uterus and cervix: implications for the management of labor. *J Perinat Med*, 26 (6):448-457.
- Concato J, Shah N, Horwitz RI. 2000. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*, 342 (25):1887-1892.
- Conde-Agudelo A, Romero R. 2013. Transdermal nitroglycerin for the treatment of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 209 (6):551.e551-551.e518.
- Condie J, Caldarelli L, Tarr L, Gray C, Rodriguez T, Lantos J, Meadow W. 2013. Have the boundaries of the 'grey zone' of perinatal resuscitation changed for extremely preterm infants over 20 years? *Acta Paediatr*, 102 (3):258-262.
- CPLG. 1992. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. *N Engl J Med*, 327 (5):308-312.
- Crane JM, Hutchens D. 2008. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31 (5):579-587.

- Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. 2014. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 8:Cd001060.
- de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, Harmark L, van Holsbeke CD, Duvekot JJ, Schobben FF, Wolf H, Visser GH. 2009. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ*, 338:b744.
- Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. 2015. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 27 (2):133-142.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Leitlinie Nr.15/025 Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/11/015-025.html>
- Di Renzo GC, Roura LC. 2006. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *J Perinat Med*, 34 (5):359-366.
- Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T. 2014. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 5:CD002860.
- Ekerhovd E, Weijdegard B, Brannstrom M, Mattsby-Baltzer I, Norstrom A. 2002. Nitric oxide induced cervical ripening in the human: Involvement of cyclic guanosine monophosphate, prostaglandin F(2 alpha), and prostaglandin E(2). *Am J Obstet Gynecol*, 186 (4):745-750.
- Elovitz MA, Ascher-Landsberg J, Saunders T, Phillippe M. 2000. The mechanisms underlying the stimulatory effects of thrombin on myometrial smooth muscle. *Am J Obstet Gynecol*, 183 (3):674-681.
- Euro-Peristat project in collaboration with SCPE EUROCAT and EURONEOSTAT. 2008. Better statistics for better health for pregnant women and their babies in 2004. *European Perinatal Health Report 2008*.
<http://www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report2004.html>.
- Euro-Peristat: international Press release. 27 May 2013. The Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010 Second European Perinatal Health Report released by the EURO-PERISTAT project.
http://www.europeristat.com/images/Int%20Press%20Release_EURO-PERISTAT%20EPHR%202010.pdf
- European Atosiban Study G. 2001. 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 (5):413-422.
- Farina MG, Billi S, Sordelli MS, Ribeiro ML, Di Girolamo G, Lombardi E, Franchi AM. 2006. Nitric oxide (NO) inhibits prostaglandin E2 9-ketoreductase (9-KPR) activity in human fetal membranes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 79 (3-4):260-270.
- Ferguson JE, 2nd, Dyson DC, Holbrook RH, Jr., Schutz T, Stevenson DK. 1989. Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*, 161 (3):788-795.

- Fidel PL, Jr., Romero R, Wolf N, Cutright J, Ramirez M, Araneda H, Cotton DB. 1994. Systemic and local cytokine profiles in endotoxin-induced preterm parturition in mice. *Am J Obstet Gynecol*, 170 (5 Pt 1):1467-1475.
- Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. 2014a. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 6:CD004452.
- Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, Carbonne B. 2014b. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 6:CD002255.
- Flenady V, Middleton P, Smith GC, Duke W, Erwich JJ, Khong TY, Neilson J, Ezzati M, Koopmans L, Ellwood D, Fretts R, Froen JF, Lancet's Stillbirths Series steering c. 2011. Stillbirths: the way forward in high-income countries. *Lancet*, 377 (9778):1703-1717.
- Flood K, Malone FD. 2012. Prevention of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, 17 (1):58-63.
- Friese K. 2000. Frühgeburt und Frühgeborenes eine interdisziplinäre Aufgabe ; mit 56 Tabellen. Berlin [u.a.]: Springer.
- Gao L, Zhang JP, Chen H, Guo ZJ, Chen LB, Tan JP, Wang YH, Zhang R, Liu YL, Cai WB. 2014. Fetal fibronectin detection for preterm birth prediction. *Genet Mol Res*, 13 (1):1323-1328.
- Garfield RE, Hayashi RH. 1981. Appearance of gap junctions in the myometrium of women during labor. *Am J Obstet Gynecol*, 140 (3):254-260.
- Garfield RE, Sims S, Daniel EE. 1977. Gap junctions: their presence and necessity in myometrium during parturition. *Science*, 198 (4320):958-960.
- Germain AM, Carvajal J, Sanchez M, Valenzuela GJ, Tsunekawa H, Chuaqui B. 1999. Preterm labor: placental pathology and clinical correlation. *Obstet Gynecol*, 94 (2):284-289.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. 2000. Intrauterine Infection and Preterm Delivery. *New England Journal of Medicine*, 342 (20):1500-1507.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. 2008. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 371 (9606):75-84.
- Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Goncalves L, Treadwell M. 1994. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 171 (4):956-964.
- Gonçalves LFCTR. 2002. Intrauterine infection and prematurity. *Mental Retardation & Developmental Disabilities Research Reviews*, 8 (1):3-13.
- Groom KM. 2007. Preterm labour. Pharmacological prevention of prematurity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 21 (5):843-856.

- Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Davis RO, Copper RL. 1992. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. The March of Dimes Multicenter Study Group. *Am J Obstet Gynecol*, 167 (4 Pt 1):873-879.
- Groten T, Fitzgerald J, Lehmann T, Schneider U, Kahler C, Schleussner E. 2012. OS013. Reduction of preeclampsia related complications with with theNO-donor penterythritetranitrat (petn) in risk pregnancies - Aprospective randomized double-blind placebo pilot study. *Pregnancy Hypertens*, 2 (3):181.
- Guo Y, Longo CJ, Xie R, Wen SW, Walker MC, Smith GN. 2011. Cost-effectiveness of transdermal nitroglycerin use for preterm labor. *Value Health*, 14 (2):240-246.
- Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. 2012. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*, 345:e6226.
- Haghighi L, Akbarian A. 2005. Isosorbide dinitrate for treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet*, 89 (3):274-275.
- Haram K, Mortensen JH, Morrison JC. 2015. Tocolysis for acute preterm labor: does anything work. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 28 (4):371-378.
- Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH, MacPherson CA, Caritis SN, Miodovnik M, Menard KM, Thurnau GR, Sorokin Y. 2005. The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 192 (3):882-886.
- Hibbs JB, Jr., Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM. 1988. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem Biophys Res Commun*, 157 (1):87-94.
- Hobel CJ, Dunkel-Schetter C, Roesch SC, Castro LC, Arora CP. 1999. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks' gestation in pregnancies ending in preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 180 (1 Pt 3):S257-263.
- Hösli I. 2011. Leitung und Überwachung der Geburt. In: Kiechle M, Hrsg. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. München: Elsevier GmbH, 321-338.
- Hurwitz L, McGuffee LJ, Little SA, Blumberg H. 1980. Evidence for two distinct types of potassium-activated calcium channels in an intestinal smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther*, 214 (3):574-580.
- Husslein P. 1984. [The importance of oxytocin and prostaglandins to the mechanism of labor in humans]. *Wien Klin Wochenschr Suppl*, 155:1-32.
- Husslein P, Cabero Roura L, Dudenhausen JW, Helmer H, Frydman R, Rizzo N, Schneider D. 2007. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *J Perinat Med*, 35 (4):305-313.
- Huszar G, Walsh M. 1989. *Biology of the uterus*. New York: Plenum Medical Book Co.
- Ignarro LJ. 2010. *Nitric oxide biology and pathobiology*. Amsterdam [u.a.]: Elsevier/AP.

- Jamal SA, Reid LS, Hamilton CJ. 2013. The effects of organic nitrates on osteoporosis: a systematic review. *Osteoporos Int*, 24 (3):763-770.
- Jones SA, Challis JRG. 1989. Local stimulation of prostaglandin production by corticotropin-releasing hormone in human fetal membranes and placenta. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 159 (1):192-199.
- Jones SA, Brooks AN, Challis JR. 1989. Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *J Clin Endocrinol Metab*, 68 (4):825-830.
- Kahler C, Schleussner E, Moller A, Seewald HJ. 2004. Nitric oxide donors: effects on fetoplacental blood flow. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 115 (1):10-14.
- Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M. 2005. Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet*, 91 (1):10-14.
- Kiechle M. 2011. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2., überarb. Aufl. München: Elsevier.
- King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. 2003. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 43 (3):192-198.
- Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. 2006. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 40 (5):824-829.
- Laatikainen T, Virtanen T, Kaaja R, Salminen-Lappalainen K. 1991. Corticotropin-releasing hormone in maternal and cord plasma in pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 39 (1):19-24.
- Lamont RF, Anthony F, Myatt L, Booth L, Furr PM, Taylor-Robinson D. 1990. Production of prostaglandin E2 by human amnion in vitro in response to addition of media conditioned by microorganisms associated with chorioamnionitis and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 162 (3):819-825.
- Lawn JE, Kinney MV, Black RE, Pitt C, Cousens S, Kerber K, Corbett E, Moran AC, Morrissey CS, Oestergaard MZ. 2012. Newborn survival: a multi-country analysis of a decade of change. *Health Policy Plan*, 27 Suppl 3:iii6-28.
- Lees CC, Lojacono A, Thompson C, Danti L, Black RS, Tanzi P, White IR, Campbell S. 1999. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study. *GTN Preterm Labour Investigation Group. Obstet Gynecol*, 94 (3):403-408.
- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK. 2001. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics*, 107 (1):E1.

- Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. 2015. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*, 385 (9966):430-440.
- Lockwood CJ, Kuczynski E. 1999. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med*, 27 (1):5-20.
- Lopez Bernal A. 2003. Mechanisms of labour--biochemical aspects. *BJOG*, 110 Suppl 20:39-45.
- Lopez Bernal A. 2007. The regulation of uterine relaxation. *Semin Cell Dev Biol*, 18 (3):340-347.
- Lopez Bernal A, Watson SP, Phaneuf S, Europe-Finner GN. 1993. Biochemistry and physiology of preterm labour and delivery. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 7 (3):523-552.
- Loudon JA, Sooranna SR, Bennett PR, Johnson MR. 2004. Mechanical stretch of human uterine smooth muscle cells increases IL-8 mRNA expression and peptide synthesis. *Mol Hum Reprod*, 10 (12):895-899.
- Lüllmann H, Mohr K, Hein L, Kuschinsky G. 2010. *Pharmakologie und Toxikologie Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen ; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker. 17., vollst. überarb. Aufl. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme.*
- Lye SJ, Nicholson BJ, Mascarenhas M, MacKenzie L, Petrocelli T. 1993. Increased expression of connexin-43 in the rat myometrium during labor is associated with an increase in the plasma estrogen:progesterone ratio. *Endocrinology*, 132 (6):2380-2386.
- Lye SJ, Mitchell J, Nashman N, Oldenhof A, Ou R, Shynlova O, Langille L. 2001. Role of mechanical signals in the onset of term and preterm labor. *Front Horm Res*, 27:165-178.
- MacDonald H, American Academy of Pediatrics. Committee on F, Newborn. 2002. Perinatal care at the threshold of viability. *Pediatrics*, 110 (5):1024-1027.
- Mackenzie AP, Schatz F, Krikun G, Funai EF, Kadner S, Lockwood CJ. 2004. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression. *Am J Obstet Gynecol*, 191 (6):1996-2001.
- Marshall FHA, Lamming GE. 1994. *Marshall's physiology of reproduction. Vol.3, Vol.3. London: Chapman & Hall.*
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. 2015. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep*, 64 (1):1-65.
- Matthew A, Shmygol A, Wray S. 2004. Ca²⁺ entry, efflux and release in smooth muscle. *Biol Res*, 37 (4):617-624.

- Matthews SG, Yang K, Challis JR. 1995. Changes in glucocorticoid receptor mRNA in the developing ovine pituitary and the effects of exogenous cortisol. *J Endocrinol*, 144 (3):483-490.
- McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. 2009. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 146 (2):138-148.
- McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. 1995. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med*, 1 (5):460-463.
- Meloni A, Melis M, Alba E, Deiana S, Atzei A, Paoletti AM, Capobianco G, Dessole S, Melis GB. 2009. Medical therapy in the management of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 22 Suppl 3:72-76.
- Menon R. 2008. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 87 (6):590-600.
- Minkoff H. 1983. Prematurity: infection as an etiologic factor. *Obstet Gynecol*, 62 (2):137-144.
- Mittendorf R, Covert R, Elin R, Pryde PG, Khoshnood B, Lee K-S. 2001. Umbilical cord serum ionized magnesium level and total pediatric mortality¹. *Obstetrics & Gynecology*, 98 (1):75-78.
- Moise KJ, Jr. 1993. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol*, 168 (5):1350-1353.
- Moncada S, Higgs A. 1993. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*, 329 (27):2002-2012.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. 1988. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension*, 12 (4):365-372.
- Moonen P, Klok G, Keirse MJ. 1985. Immunohistochemical localisation of prostaglandin endoperoxide synthase and prostacyclin synthase in pregnant human myometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 19 (3):151-158.
- Moullan Y, Jusot F. 2014. Why is the 'healthy immigrant effect' different between European countries? *Eur J Public Health*, 24 Suppl 1:80-86.
- Moya RA, Moisa CF, Morales F, Wynter H, Ali A, Narancio E. 2000. Transdermal glyceryl trinitrate in the management of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet*, 69 (2):113-118.
- Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. 2012. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*, 379 (9814):445-452.
- Neilson JP, West HM, Dowswell T. 2014. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2:CD004352.

- Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. 1996. Periodontal Infection as a Possible Risk Factor for Preterm Low Birth Weight. *Journal of Periodontology*, 67 (10s):1103-1113.
- Olson DM, Christiaens I, Gracie S, Yamamoto Y, Mitchell BF. 2008. Emerging tocolytics: challenges in designing and testing drugs to delay preterm delivery and prolong pregnancy. *Expert Opin Emerg Drugs*, 13 (4):695-707.
- Ou CW, Orsino A, Lye SJ. 1997. Expression of connexin-43 and connexin-26 in the rat myometrium during pregnancy and labor is differentially regulated by mechanical and hormonal signals. *Endocrinology*, 138 (12):5398-5407.
- Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. 1993. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation*, 87 (5):1468-1474.
- Petrou S. 2003. Economic consequences of preterm birth and low birthweight. *BJOG*, 110 Suppl 20:17-23.
- Petrou S, Eddama O, Mangham L. 2011. A structured review of the recent literature on the economic consequences of preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 96 (3):F225-232.
- Popper LD, Batra SC, Akerlund M. 1989. The effect of magnesium on calcium uptake and contractility in the human myometrium. *Gynecol Obstet Invest*, 28 (2):78-81.
- Price TM, Kauma SW, Curry TE, Jr., Clark MR. 1989. Immunohistochemical localization of prostaglandin endoperoxide synthase in human fetal membranes and decidua. *Biol Reprod*, 41 (4):701-705.
- Rabelink AJ. 1998. [Nobel prize in Medicine and Physiology 1998 for the discovery of the role of nitric oxide as a signalling molecule]. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 142 (52):2828-2830.
- Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. 1990. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87 (13):5193-5197.
- Ramsay B, De Belder A, Campbell S, Moncada S, Martin JF. 1994. A nitric oxide donor improves uterine artery diastolic blood flow in normal early pregnancy and in women at high risk of pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest*, 24 (1):76-78.
- Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, Dos Santos RA, Kumar S, Souza JP, Flenady V. 2015. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 6:Cd001992.
- Rekha S, Pooja G, Patel ML, Chaudhary S, Agarwal R. 2012. Clinical Evaluation of Transdermal Nitroglycerine in Preterm Labor in Tertiary Care Teaching Hospital in North India. *International Journal of Scientific and Research Publications*, 2 (3):1-7.
- Roberts D, Dalziel S. 2006. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, (3):CD004454.

- Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. 2006. The preterm parturition syndrome. *BJOG*, 113 Suppl 3:17-42.
- Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, Perry KG, Varner M, Goodwin TM, Lane R, Smith J, Shangold G, Creasy GW. 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 (5):1173-1183.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists RCOG. 2011. Green-top Guideline: Tocolysis in preterm labour. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_1b.pdf.
- Rubens CE, Gravett MG, Victora CG, Nunes TM, Group GR. 2010. Global report on preterm birth and stillbirth (7 of 7): mobilizing resources to accelerate innovative solutions (Global Action Agenda). *BMC Pregnancy Childbirth*, 10 Suppl 1:S7.
- Sanborn BM, Ku CY, Shlykov S, Babich L. 2005. Molecular signaling through G-protein-coupled receptors and the control of intracellular calcium in myometrium. *J Soc Gynecol Investig*, 12 (7):479-487.
- Sanders KM, Ward SM. 1992. Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission. *Am J Physiol*, 262 (3 Pt 1):G379-392.
- Schleussner E. 2011. Normale Geburt. In: Kiechle M, Hrsg. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. München: Elsevier GmbH, 311-319.
- Schleussner E. 2013. The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int*, 110 (13):227-235; quiz 236.
- Schleussner E, Richter S, Gross W, Kahler C, Moller A, Moller U, Seewald HJ. 2001. [Nitroglycerin patch for tocolysis--a prospective randomized comparison with fenoterol by infusion]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 205 (5):189-194.
- Schleussner E, Moller A, Gross W, Kahler C, Moller U, Richter S, Seewald HJ. 2003. Maternal and fetal side effects of tocolysis using transdermal nitroglycerin or intravenous fenoterol combined with magnesium sulfate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 106 (1):14-19.
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. 2011. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Schneider H, Husslein P, Schneider K-TM. 2011. *Die Geburtshilfe* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Schneider U, Groten T. 2014. *Klinikinterne Leitlinien Universitätsfrauenklinikum Jena*.
- Schumacher M, Schulgen G. 2009. *Methodik klinischer Studien methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung* Berlin [u.a.]: Springer.
- Shah V, Warre R, Lee SK. 2013. Quality improvement initiatives in neonatal intensive care unit networks: achievements and challenges. *Acad Pediatr*, 13 (6 Suppl):S75-83.

- Shaikh S, Shaikh AH, Akhter S, Isran B. 2012. Efficacy of transdermal nitroglycerine in idiopathic pre-term labour. *J Pak Med Assoc*, 62 (1):47-50.
- Shimano M, Nakaya Y, Fukui R, Kamada M, Hamada Y, Maeda K, Aono T. 2000. Activation of Ca²⁺-activated K⁺ channels in human myometrium by nitric oxide. *Gynecol Obstet Invest*, 49 (4):249-254.
- Shlossman PA, Manley JS, Sciscione AC, Colmorgen GH. 1997. An analysis of neonatal morbidity and mortality in maternal (in utero) and neonatal transports at 24-34 weeks' gestation. *Am J Perinatol*, 14 (8):449-456.
- Simhan HN, Caritis SN. 2007. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med*, 357 (5):477-487.
- Smith GN, Brien JF. 1998. Use of nitroglycerin for uterine relaxation. *Obstet Gynecol Surv*, 53 (9):559-565.
- Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. 1999. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol*, 106 (7):736-739.
- Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, O'Brien K, Windrim R, Canadian Preterm Labour Nitroglycerin Trial G. 2007a. Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 196 (1):37 e31-38.
- Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. 2007b. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 92 (1):F11-14.
- Spatling 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 (3):713-717.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, Laptook AR, Sanchez PJ, Van Meurs KP, Wyckoff M, Das A, Hale EC, Ball MB, Newman NS, Schibler K, Poindexter BB, Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL, D'Angio CT, DeMauro SB, Truog WE, Devaskar U, Higgins RD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research N. 2015. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*, 314 (10):1039-1051.
- Sylva M, van den Hoff MJ, Moorman AF. 2014. Development of the human heart. *Am J Med Genet A*, 164A (6):1347-1371.
- Tanvir, Ghose S, Samal S, Armugam S, Parida P. 2014. Measurement of cervical biometry using transvaginal ultrasonography in predicting preterm labor. *J Nat Sci Biol Med*, 5 (2):369-372.
- Thomson AJ, Lunan CB, Cameron AD, Cameron IT, Greer IA, Norman JE. 1997. Nitric oxide donors induce ripening of the human uterine cervix: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*, 104 (9):1054-1057.

- Tsatsaris V, Cabrol D, Carbonne B. 2004. Pharmacokinetics of tocolytic agents. *Clin Pharmacokinet*, 43 (13):833-844.
- van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC. 2005. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. *BJOG*, 112 Suppl 1:79-83.
- Wang H, Hirsch E. 2003. Bacterially-induced preterm labor and regulation of prostaglandin-metabolizing enzyme expression in mice: the role of toll-like receptor 4. *Biol Reprod*, 69 (6):1957-1963.
- Wani MP, Barakzai N, Graham I. 2004. Glyceryl trinitrate vs. ritodrine for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet*, 85 (2):165-167.
- Ward RM, Beachy JC. 2003. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG*, 110 Suppl 20:8-16.
- Welter H, Bollwein H, Weber F, Rohr S, Einspanier R. 2004. Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthases is modulated in the endometrium of cyclic and early pregnant mares. *Reprod Fertil Dev*, 16 (7):689-698.
- Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR. 1991. Adverse infant outcomes associated with first-trimester vaginal bleeding. *Obstet Gynecol*, 78 (1):14-18.
- Wojta J, Gallicchio M, Zoellner H, Hufnagl P, Last K, Filonzi EL, Binder BR, Hamilton JA, McGrath K. 1993. Thrombin stimulates expression of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in cultured human vascular smooth muscle cells. *Thromb Haemost*, 70 (3):469-474.
- World Health Organization. 2012. *Born too soon: the global action report on preterm birth*. Geneva: World Health Organization.
- Wray S. 1993. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. *Am J Physiol*, 264 (1 Pt 1):C1-18.
- Wray S, Kupittayanant S, Shmygol A, Smith RD, Burdyga T. 2001. The physiological basis of uterine contractility: a short review. *Exp Physiol*, 86 (2):239-246.
- Xie QW, Whisnant R, Nathan C. 1993. Promoter of the mouse gene encoding calcium-independent nitric oxide synthase confers inducibility by interferon gamma and bacterial lipopolysaccharide. *J Exp Med*, 177 (6):1779-1784.
- Young RC, Smith LH, McLaren MD. 1993. T-type and L-type calcium currents in freshly dispersed human uterine smooth muscle cells. *Am J Obstet Gynecol*, 169 (4):785-792.
- Yuan W, Duffner AM, Chen L, Hunt LP, Sellers SM, Bernal AL. 2010. Analysis of preterm deliveries below 35 weeks' gestation in a tertiary referral hospital in the UK. A case-control survey. *BMC Res Notes*, 3:119.
- Zeitlin J, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. 2000. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. *BJOG*, 107 (6):750-758.

- Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B, Kaminski M. 2002. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod*, 17 (10):2762-2768.
- Zeitlin J, Mohangoo A, Delnorn M, Alexander S, Blondel B, Bouvier-Colle M, Dattani N, Gissler M, Macfarlane A, Pal K. 2013a. European perinatal health report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010.
- Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, Irgens L, Gatt M, Gissler M, Blondel B, Euro-Peristat Preterm Study G. 2013b. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG*, 120 (11):1356-1365.
- Zheng J, Li Y, Weiss AR, Bird IM, Magness RR. 2000. Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthases and nitric oxide production in ovine placental and uterine tissues during late pregnancy. *Placenta*, 21 (5-6):516-524.

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ursachen der Frühgeburtlichkeit (Schleussner 2013)	7
Abb. 2: Pathomechanismus vorzeitiger Wehentätigkeit nach (Lockwood und Kuczynski 1999)	13
Abb. 3: Steuerung von Relaxation und Kontraktion glatter Muskulatur (Schmidt et al. 2011)	17
Abb. 4: Synthese von NO in Endothelzellen und Wirkmechanismus in glatten Muskelzellen	17
Abb. 5: Alter der Frauen in Jahren (Normalverteilung)	38
Abb. 6: Body-Mass-Index der Frauen; Einteilung in Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas	38
Abb. 7: Anzahl der Geburten (0= erste Geburt; > 0 = bereits vorangegangene Geburten).....	38
Abb. 8: Anzahl der Schwangerschaften incl. der aktuellen.....	38
Abb. 9: Fallzahlen für die jeweilige Tokolysedauer (in Tagen)	39
Abb. 10: Prozentualer Anteil der Frauen, welche die jeweilige SSW vollendeten (Darstellung nach Kaplan Meier	39
Abb. 11: Darstellung des Geburtsmodus in Abh. der SSW bei Geburt.....	41
Abb. 12: Verteilung der Länge der Kinder (in cm)	42
Abb. 13: Arteriellen Nabelschnur pH-Werte der Kinder: normwertig (> 7,2); grenzwertig (7,1- 7,2); mittelgradige Azidose (7,0-7,1); schwere Azidose (< 7,0)	42
Abb. 14: Verteilung des Gewichts der Kinder (in g).....	43
Abb. 15: Verteilung der APGAR Werte nach einer, fünf und zehn Minuten	43
Abb. 16: Anteile [%] der Verlegungsursachen und nicht-verlegte Kinder (grün).....	44
Abb. 17: Boxplot Schwangerschaftsalter bei Tokolysebeginn (vollendete Wochen) im Jahresverlauf.....	49
Abb. 18: Boxplot Zervixlänge (in mm) bei Tokolysebeginn im Jahresverlauf.....	49
Abb. 19:Boxplot der Tokolysedauer (in Tagen) im Jahresverlauf.....	50
Abb. 20: Erfolgreiche Verlängerung um 48 Stunden (grün) im Jahresverlauf.....	50
Abb. 21: Erfolgreiche Verlängerung um sieben Tage (grün) im Jahresverlauf	50
Abb. 22: Erfolgreiche Verlängerung bis zur vollendeten 37. SSW (grün) im Jahresverlauf ...	51

.....	Anhang
Abb. 23: Geminianteil der mit GTN tokolysierten Patientinnen im Jahresverlauf.....	52
Abb. 24: Erfolgreiche Schwangerschaftsprolongation um 48 h in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn	55
Abb. 25: Schwangerschaftsverlängerung um 7 Tage in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn	56
Abb. 26: Schwangerschaftsverlängerung bis zur Vollendung der 37. SSW in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn	57
Abb. 27: Darstellung nach Kaplan Maier: prozentualer Anteil für die erfolgreiche Schwangerschaftsverlängerung [d] in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn.....	58
Abb. 28: Darstellung nach Kaplan Maier: prozentualer Anteil für die erfolgreiche Vollendung der jeweiligen SSW in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn	58
Abb. 29: Erfolgreiche Prolongation um 48 h (grün) in Abh. der SSW bei Tokolysebeginn....	59
Abb. 30: Erfolgreiche Prolongation um sieben Tage (grün) in Abh. der SSW bei Tokolysebeginn	59
Abb. 31: Erfolgreiche Prolongation bis zur Vollendung der 37. SSW (grün) in Abh. der SSW bei Tokolysebeginn.....	59
Abb. 32: Erfolgreiche Verlängerung um 48 Stunden (grün) bei Gemini im Vergleich mit Einlingen	62
Abb. 33: Erfolgreiche Verlängerung um sieben Tage (grün) bei Gemini im Vergleich mit Einlingen	62
Abb. 34: Patientinnen, bei denen die Therapie umgestellt wurde, und die Gründe hierfür (wirkungslos, Kopfschmerzen), im Verhältnis zu den restlichen Patientinnen (nicht umgesetzt)	66
Abb. 35: Zeit [vollendete Tage], die bei der jeweiligen Patientinnenanzahl verstrich bis zur Therapieumstellung (bei wirkungsloser GTN-Tokolyse); in grün: kumulative Prozent der Gesamtanzahl	68

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: FIGO score : CTG-Beurteilung nach den DGGG-Leitlinien 2008 (modifiziert nach FIGO 1987; RCOG 2001) (Schneider et al. 2011).....	30
Tab. 2: Bishop-Score nach Schneider et al. (2011)	30
Tab. 3: Ergebnisinterpretation Bishop-Score (Kiechle 2011)	31
Tab. 4: Fallzahl, Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median und der jeweils größte und kleinste Wert (Min-Max) der patientenbezogenen Parameter.	38
Tab. 5: Fallzahl, Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median und der jeweils größte und kleinste Wert (Min-Max) der therapiebezogenen Parameter (SSW und Zx-Länge bei Therapiebeginn) sowie der Therapieergebnisse (Tokolysedauer, SS-Verlängerung, Tokolyseende-Partus-Intervall (TPI) und die SSW bei Geburt).....	39
Tab. 6: Tokolyseeffektivität: Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden, sieben Tage und bis zur vollendeten 37. SSW	40
Tab. 7: Prozentuale Verteilung auf die unterschiedlichen Entbindungsmodi	40
Tab. 8: Fallzahl und prozentualer Anteil der Neugeborenen, Einteilung in die jeweiligen Altersgruppen der Frühgeborenen (<i>extremly, very, moderate und late pretem</i>), Reifgeborenen (<i>term</i>) und übertragenen (<i>postterm</i>) Kinder.	42
Tab. 9: Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median und der jeweils kleinste und größte Wert (Min-Max) wichtiger neonatal erhobener Parameter sowie des APGAR Scores für die Zeitpunkte eine, fünf und zehn Minuten nach der Geburt.....	42
Tab. 10: Verlegungsursachen, Fallzahlen und der prozentuale Anteil aller verlegten Kinder .	43
Tab. 11: Auflistung der Fehlbildungen (Mehrfachnennungen möglich)	44
Tab. 12: ANS Grad (n=223) 2009-2014	45
Tab. 13: Prozentuale Verteilung der Parameter für die neonatale Morbidität (2009-2014).....	46
Tab. 14: Auflistung der tot geborenen (T) und der neonatal verstorbenen Kinder mit dem jeweiligen Lebenstag (LT), der SSW bei Geburt und ggf. Fehlbildungen. Angaben zur Tokolyse (bei laufender Tokolyse entbunden, Therapieumstellung und eine Tokolysedauer unter 48 Stunden) wurden entsprechend vermerkt.....	46
Tab. 15: Anzahl der Geburten und der GTN-Tokolysen am Universitätsfrauenklinikum Jena in den Jahren 2002-2014	48
Tab. 16: Prozentuale Verteilung der verschiedenen Tokolytika an der Universitätsfrauenklinik Jena für die Jahre 2009-2014	48
Tab. 17: Erfolgreiche Prolongation der Schwangerschaft um 48 Stunden in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn... ..	55

Tab. 18: Schwangerschaftsverlängerung um sieben Tage in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn.	56
Tab. 19: Schwangerschaftsverlängerung bis zur vollendeten 37.SSW in Abh. der Zervixlänge bei Tokolysebeginn.....	57
Tab. 20: Schwangerschaftsverlängerung bis zur 37. SSW in Abh. des Schwangerschaftsalterns bei Tokolysebeginn.....	58
Tab. 21: Neonatale Mortalität und Morbidität in Abh. der SSW bei Tokolysebeginn (2009-2014).....	60
Tab. 22: Testung auf signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) der neonatalen Mortalität und Morbidität zwischen den Gruppen	60
Tab. 23: Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und der Median verschiedener Parameter bei Gemini im Vergleich mit Einlingen und das Ergebnis der Testung auf signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den beiden Gruppen.....	61
Tab. 24: Vergleich der neonatalen Mortalität und Morbidität bei Einlingen und Gemini und Testung auf signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$)	62
Tab. 25: Zeitpunkt der Geburt nach Tokolysebeginn bei allen Frühgeburten	63
Tab. 26: Zeitpunkt der Geburt nach Tokolysebeginn bei allen Frühgeburten	64
Tab. 27: Testung auf Signifikanz zwischen den Gruppen ($p \leq 0,05$)	64
Tab. 28: Neonatales Outcome aller Frühgeborenen in Abhängigkeit der Schwangerschaftswoche bei Geburt (2009-2014).....	65
Tab. 29: Testung auf signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) der neonatalen Mortalität und Morbidität in Abhängigkeit der SSW bei Geburt.....	65
Tab. 30: Fallzahl (n) und Umsetzungsgrund bei Therapieumstellung	66
Tab. 31: Patienten- und tokolysebezogene Parameter der Frauen bei denen GTN wirkungslos war, im Vergleich mit allen anderen Patientinnen und Testung auf signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) dieser beiden Gruppen	67
Tab. 32: Anteil von reinen GTN-Tokolysen und Kombinationstokolysen (GTN+Indometacin)	67
Tab. 33: Zeit bis zur Therapieumstellung bei Wirkungslosigkeit, jeweils Fallzahl, prozentualer Anteil und kumulativer Prozentsatz	68
Tab. 34: Zeit bis zur Therapieumstellung bei Kopfschmerzen, jeweils Fallzahl, prozentualer Anteil und kumulativer Prozentsatz	69

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich im Rahmen dieser Dissertation begleitet haben, und ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Herrn Prof Dr. med. Ekkehard Schleußner danke ich für die Vergabe des Themas, sowie die Betreuung und Beratung bei der Vorbereitung und Fertigstellung der Arbeit.

Ich danke Herrn Dr. Lehmann für die statistische Betreuung und die durchweg freundliche Bereitschaft alle aufkommenden Fragen zu beantworten.

Ein besonderer Dank geht an alle Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen des Universitätsfrauenklinikums, insbesondere an Frau Schack, die mir bei allen organisatorischen Schwierigkeiten weitergeholfen hat.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Patientinnen und Kliniken bedanken, die mit ihrer Rückantwort einen wichtigen Beitrag zu meiner Dissertation leisteten.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Motivation und Unterstützung. Ich danke meinem Freund, Xaver Wulff für seine Hilfe und sein Verständnis sowie die Opferung unserer gemeinsamen Zeit.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. Lehmann und Prof. Dr. med. Schleußner,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.