

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

„Die Rolle der Tokolyse in Bezug auf die Schwangerschaftsprolongation“

D i s s e r t a t i o n
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
Der Universitätsmedizin
Der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Vorgelegt von

Hannah Sophie Stachow
Aus Hamburg

Mainz, 2022

Tag der Promotion: 27.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis	VI
1. Einführung	1
2. Literaturdiskussion und Grundlagen	4
2.1 <i>Die Frühgeburt</i>	4
2.1.1 Einteilung der Frühgeburt.....	4
2.1.2 Risikofaktoren für das Auftreten einer Frühgeburt	4
2.1.3 Auswirkungen der Frühgeburt: Morbidität und Mortalität der Frühgeborenen.....	5
2.1.4 Wirtschaftliche Aspekte der Frühgeburt	6
2.2 <i>Klinische Bilder der drohenden Frühgeburt</i>	6
2.2.1 Vorzeitige Wehentätigkeit.....	7
2.2.2 Zervixinsuffizienz.....	7
2.2.3 Vorzeitiger Blasensprung	8
2.3 <i>Diagnostik der drohenden Frühgeburt</i>	9
2.3.1 Diagnostik vorzeitiger Wehentätigkeit	9
2.3.2 Diagnostik der Zervixinsuffizienz.....	9
2.3.3 Diagnostik des vorzeitigen Blasensprungs.....	10
2.4 <i>Therapieziele in der Behandlung der drohenden Frühgeburt</i>	10
2.4.1 Bremsen der Wehen	10
2.4.2 Abschluss der Lungenreife.....	11
2.4.2.1 Physiologische Grundlagen	11
2.4.2.2 Atemnotsyndrom des Neugeborenen	11
2.4.2.3 Therapeutisches Vorgehen.....	12
2.5 <i>Tokolyse</i>	12
2.5.1. Physiologische Grundlagen der Wehentätigkeit.....	13
2.5.2 Wirksamkeit der Tokolytika	14

2.5.2.1	Betasymphomimetika	15
2.5.2.2	Calciumkanalblocker.....	16
2.5.2.3	Oxytocinantagonisten	17
2.6	<i>Therapieumstellung und perinatales Outcome</i>	18
3.	Material und Methoden.....	20
3.1	<i>Datenerhebung</i>	20
3.2	<i>Parameter</i>	20
3.3	<i>Statistische Auswertung</i>	21
4.	Ergebnisse.....	22
4.1	<i>Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs</i>	22
4.1.1	Alter des Patientenkollektivs	22
4.1.2	SSW bei Aufnahme und bei Entbindung	22
4.1.3	Zeit zwischen Tokolyse und Partus.....	22
4.1.4	Kinderwunschbehandlung	23
4.1.5	Tokolytikum: Partusisten® (Fenoterol)	23
4.1.6	Tokolytikum: Tractotile® (Atosiban)	24
4.1.7	Tokolytikum: Adalat® (Nifedipin).....	24
4.1.8	Andere Tokolytika.....	25
4.2	<i>Explorative Analyse: Hypothesentestungen</i>	26
4.2.1	t-Test: Gestationsalter bei Aufnahme.....	26
4.2.2	t-Test: Gestationsalter bei Entbindung	27
4.2.3	t-Test: Zeit zwischen Tokolyse und Partus.....	28
4.2.4	Chi-Quadrat-Test: Partusisten® (Fenoterol)	29
4.2.5	Chi-Quadrat-Test: Tractotile® (Atosiban).....	31
4.2.6	Chi-Quadrat-Test: Adalat® (Nifedipin)	33
4.2.7	Chi-Quadrat-Test für die Anwendung anderer Tokolytika	35
4.2.8	t-Test für die Anwendungsdauer von Partusisten® (Fenoterol)	35
4.2.9	t-Test für die Anwendungsdauer des Tokolytikums Tractotile® (Atosiban)	36
4.2.10	t-Test für die Anwendungsdauer des Tokolytikums Adalat® (Nifedipin)	37

4.2.11 t-Test für die Anwendungsdauer anderer Tokolytika.....	39
4.2.12 Korrelationen	39
4.2.12.1 Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Fenoterol und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus	39
4.2.12.2 Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Atosiban und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus	40
4.2.12.3 Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Nifedipin und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus	41
5. Diskussion	43
5.1 <i>Diskussion der Ergebnisse</i>	43
5.1.1 Die Rolle der Tokolytika	44
5.1.1.1 Nifedipin als Tokolytikum	44
5.1.1.2 Fenoterol als Tokolytikum	45
5.1.1.3 Atosiban als Tokolytikum	46
5.1.2 Resümee der klinischen Anwendung der untersuchten Tokolytika	48
5.2 <i>Diskussion der klinischen Bedeutung und Studienlage</i>	48
5.2.1 Bewertung der Daten	49
5.3 <i>Kritik und Ausblick</i>	51
6. Zusammenfassung	53
7. Literaturverzeichnis	56
8. Danksagung	69
9. Lebenslauf	70

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANS	Atemnotsyndrom des Neugeborenen
ATP	Adenosintriphosphat
BS	Blasensprung
bzw.	beziehungsweise
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktive Protein
CTG	Kardiotokografie
cm	Zentimeter
CSF	thrombin-induced colony-stimulation factor
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DHEA	Dehydroepiandrosteron
EFCNI	Foundation for the Care of newborn Infants
fFN	fetales Fibronectin
GTP	Guanosintriphosphat
h	lat. hora (Stunde)
HWI	Harnwegsinfekt
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In-Vitro-Fertilisation
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LRI	Lungenreifeinduktion
M	Meter
Max	Maximum
Min	Minimum
Med	Median
ml	Milliliter
MLCK	Myosin-leichte-Ketten-Kinase
MM	Muttermund
mm	Millimeter

MMP	Matrix-Metalloproteinasen
MW	Mittelwert
NNR	Nebennierenrinde
PDE	Phosphodiesterase
PROM	Premature rupture of membranes, vorzeitiger Blasensprung
PPROM	Preterm premature rupture of membranes, früher vorzeitiger Blasensprung
RDS	Respiratory Distress Syndrom
SA	Standardabweichung
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TIMP	Tissue inhibitors of metalloproteinases
TVS	Transvaginaler Ultraschall
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organisation
WT	Wehentätigkeit
z.Bsp.	zum Beispiel
%	Prozent

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Gruppenstatistiken Patientinnenalter (in Jahren), SSW bei Aufnahme, SSW bei Entbindung, Zeit zwischen Tokolyse bis Partus (in Tagen).....	22
Tab. 2: Anzahl an Patientinnen mit Kinderwunschbehandlung (in Anzahl und %)....	23
Tab. 3: Anwendung von Fenoterol (in Anzahl und %).....	23
Tab. 4: Anwendungsdauer von Fenoterol (in Tagen).....	24
Tab. 5: Anwendung von Atosiban (in Anzahl und %).....	24
Tab. 6: Anwendungsdauer von Atosiban (in Tagen).....	24
Tab. 7: Anwendung von Nifedipin (in Anzahl und %).....	25
Tab. 8: Anwendungsdauer von Nifedipin (in Tagen).....	25
Tab. 9: Anwendung anderer Tokolytika (in Anzahl und %).	25
Tab. 10: Anwendungsdauer anderer Tokolytika (in Tagen).....	26
Tab. 11: Gruppenstatistiken Gestationsalter bei Aufnahme im Vergleich von 2011 – 2013 zu 2014 – 2016.....	26
Tab. 12: Test bei unabhängigen Stichproben in Bezug auf das Gestationsalter bei Aufnahme.....	27
Tab. 13: Gruppenstatistiken des Gestationsalters bei Entbindung im Vergleich 2011 – 2013 zu 2014 – 2016.....	27
Tab. 14: Test bei unabhängigen Stichproben in Bezug auf das Gestationsalter bei Entbindung.....	28
Tab. 15: Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben (SSW bei Entbindung)	28
Tab. 16: Gruppenstatistiken der Zeit zwischen Tokolyse und Partus im Vergleich 2011 – 2013 zu 2014 – 2016.....	29
Tab. 17: Test bei unabhängigen Stichproben in Bezug auf die Zeit zwischen Tokolyse und Partus.....	29
Tab. 18: Verarbeitete Fälle Chi-Quadrat-Test Fenoterol.....	30
Tab. 19: Kreuztabelle Anwendung bzw. Nicht-Anwendung Fenoterol im Gruppenvergleich.....	30
Tab. 20: Chi-Quadrat-Test Fenoterol.....	31
Tab. 21: Symmetrische Maße Chi-Quadrat-Test Fenoterol.....	31
Tab. 22: Verarbeitete Fälle Chi-Quadrat-Tests Atosiban.....	31
Tab. 23: Kreuztabelle Anwendung bzw. Nicht-Anwendung Atosiban im Gruppenvergleich.....	32

Tab. 24: Chi-Quadrat-Test Atosiban.....	33
Tab. 25: Symmetrische Maße Chi-Quadrat-Test Atosiban.....	33
Tab. 26: Verarbeitete Fälle Chi-Quadrat-Test Nifedipin	33
Tab. 27: Kreuztabelle Anwendung bzw. Nicht-Anwendung Nifedipin im Gruppenvergleich	34
Tab. 28: Chi-Quadrat-Test Nifedipin.....	34
Tab. 29: Symmetrische Maße Chi-Quadrat-Test Nifedipin.....	35
Tab. 30: Gruppenstatistiken Anwendungsdauer Fenoterol (in Tagen) im Vergleich 2011 – 2013 mit 2014 – 2016.....	35
Tab. 31: Test bei unabhängigen Stichproben in Bezug auf die Anwendungsdauer von Fenoterol	36
Tab. 32: Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben (Dauer Fenoterol in Tagen)..	36
Tab. 33: Gruppenstatistiken Anwendungsdauer von Atosiban (in Tagen) im Vergleich 2011 – 2013 mit 2014 – 2016.....	37
Tab. 34: Test bei unabhängigen Stichproben in Bezug auf die Anwendungsdauer von Atosiban.....	37
Tab. 35: Gruppenstatistiken Anwendungsdauer Nifedipin (in Tagen) im Vergleich 2011 – 2013 zu 2014 – 2016.....	38
Tab. 36: Test bei unabhängigen Stichproben in Bezug auf die Anwendungsdauer von Nifedipin.....	38
Tab. 37: Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben (Dauer Nifedipin in Tagen)...	39
Tab. 38: Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Fenoterol und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus in der Gruppe 1.....	39
Tab. 39: Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Fenoterol und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus in der Gruppe 2.....	40
Tab. 40: Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Atosiban und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus in der Gruppe 1.....	40
Tab. 41: Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Atosiban und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus in der Gruppe 2.....	41
Tab. 42: Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Nifedipin und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus in der Gruppe 1.....	41
Tab. 43: Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Nifedipin und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus in der Gruppe 2.....	42

1. Einführung

„Der einfarbige Sardonyx mit weißer Linie um die Mitte heilt das Fließen der Augen und im Gürtel um den Leib getragen, verhindert er die Frühgeburt (wörtl.: die Schlüpfrigkeit der Leibesfrucht)“ (Fühner 2012).

Dieses Zitat stammt von dem Philosophen Michael Psellos, der um 1000 nach Christus im byzantinischen Reich lehrte. Es zeigt, dass man bereits in dieser Zeit versucht hat, drohende Frühgeburten mit unterschiedlichen Therapien zu verhindern. Ob diese Versuche erfolgreich waren, sei dahingestellt.

Wesentlich erfolgversprechender gestaltet sich die Therapie knapp 1000 Jahre später. Vor allem von Mitte der 1960er an hat die pränatale Diagnostik und damit zusammenhängende Therapien mehr Aufmerksamkeit erfahren. Der kleine zeitliche Überblick verdeutlicht dies:

Zwischen 1964 und 1972 werden die pränatale Diagnostik und Therapie geprägt. Es beginnt 1964 mit der Einführung des Begriffes der Tokolyse durch den Mediziner K.H. Mosler. 1968 verändert die Etablierung des Kardiotokogramms die Diagnose und Behandlung schwangerer Patientinnen wesentlich. Durch die Durchführung einer Lungenreifeinduktion mittels Glucocorticoiden wird 1972 ein Meilenstein in der Verbesserung des fetalen Outcomes bei Frühgeburten erreicht (Dr. Jens H. Stupin 2003).

Nach der Einführung der Tokolyse 1988 wird diese lange Zeit in Form einer Akuttokolyse mit Betasympathomimetika und einer Erhaltungstherapie mit Calciumkanalblockern vom Nifedipin-Typ durchgeführt. Zudem werden auch Betasympathomimetika als Langzeittherapeutika angewendet. Die betroffenen Patientinnen müssen sich dafür aber oftmals sehr lange im Krankenhaus aufhalten und sind von ihren Familien und Kindern getrennt.

In einer 1988 durch James F. King et al. veröffentlichten Metaanalyse wird das therapeutische Vorgehen erstmals systematisch analysiert. Sie zeigen dabei auf, dass die Behandlung mit kurzfristigen Betasympathomimetika, gefolgt von einer Dauertherapie mit Calciumkanalblockern eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaftsdauer nach sich ziehen kann. Eine Therapie mit

Betasymptomimetika konnte dabei vor allem eine Entbindung kurzfristig herauszögern (King, Grant et al. 1988).

Zum damaligen Zeitpunkt ist die Studienlage jedoch noch unzureichend, und auch eines der heute am meisten eingesetzten Medikamente - Fenoterol - spielt zum damaligen Zeitpunkt noch eine untergeordnete Rolle in der Behandlung der drohenden Frühgeburt.

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. von 2006 wird das aktuelle Vorgehen zur Behandlung bei vorzeitigem Blasensprung festgelegt. Die Experten sprechen sich dabei gegen eine Kombination verschiedener tokolytisch wirksamer Medikamente aus und bestärken die Anwendung von Betasymptomimetika über eine längere Dauer in Form einer wiederholten Bolusgabe. (DGGG 2006).

In einer aktualisierten Fassung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. von 2019 wird die Behandlung einer drohenden Frühgeburt neu aufgezeigt und bewertet. Es findet sich kein Konsens für die Anwendung einer Dauertokolyse sowie für die Verabreichung von Betasymptomimetika. Die Anwendung von Nifedipin und Atosiban wird bestärkt, allerdings im zeitlich beschränkten Rahmen von 48 Stunden zur Durchführung einer Lungenreifeinduktion (RDS-Prophylaxe) (DGGG 2019).

Seit Psellos hat sich somit die medizinische Behandlung einer drohenden Frühgeburt weiterentwickelt. Es wurde im Lauf der Entwicklung klar, dass Wehen nur bedingt zu hemmen sind. Das eigentliche Ziel der Tokolyse muss aber sein, den Feten auf ein Leben außerhalb des Uterus vorzubereiten. Dabei spielt die Lungenreifeinduktion mit Dexamethason, die sogenannte RDS-Prophylaxe, eine große Rolle. Eine Tokolyse wird also verabreicht, um die RDS-Prophylaxe durchzuführen. Diese nimmt 48 Stunden in Anspruch.

Die Veränderungen der tokolytischen Behandlung wurden schon vor Fixierung in den Leitlinien von 2019 heftig diskutiert. In der Geburtshilfe der Universitätsmedizin Mainz wurde bis 2013 die Dauerbolustokolyse angewendet. Ab 2014 erfolgte die Umstellung auf eine nur 48 Stunden dauernde Tokolyse begleitend zur RDS Prophylaxe. Ziel

dieser Arbeit war es nun zu prüfen, ob sich nach 2013 eine klinische Veränderung bei der Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit darstellen lässt.

2. Literaturdiskussion und Grundlagen

2.1 Die Frühgeburt

Der Begriff Frühgeburt beschreibt eine Entbindung vor Abschluss der 37. Schwangerschaftswoche. 5-18% aller Schwangerschaften enden mit einer Frühgeburt (Romero, Dey et al. 2014). Im Jahr 2010 wurden weltweit knapp 15 Millionen Neugeborene zu früh geboren. Den größten Anteil nehmen dabei Südasien und große Teile Afrikas ein (Blencowe, Cousens et al. 2012).

Laut Angaben des Bundesverbands „Das frühgeborene Kind“ lag die Frühgeborenen-Rate in Deutschland im Jahr 2016 bei 8,6 Prozent: 66.851 Kinder wurden demnach im Jahr 2016 vor der 37. SSW entbunden. In Europa belegt Deutschland damit einen der hinteren Plätze (Ärztezeitung 2017).

Nach wie vor stellt die Frühgeburt eine erhebliche Komplikation in der Medizin dar (Diemert and Arck 2020). Eine drohende Frühgeburt ist einer der häufigsten Gründe für eine antenatale Hospitalisierung (Tita, Doherty et al. 2018).

2.1.1 Einteilung der Frühgeburt

Innerhalb der Definition „Frühgeburt“ lässt sich eine Einteilung in „mild“ (32-36 Wochen), „sehr früh“ (28-31 Wochen) und „extrem“ (<28 Wochen), vornehmen (Moutquin 2003).

2.1.2 Risikofaktoren für das Auftreten einer Frühgeburt

Die Risikofaktoren für das Eintreten einer Frühgeburt sind sehr unterschiedlich. Folgende kommen am häufigsten vor:

- Frühgeburt oder Totgeburt in der Anamnese (Biggio 2020)
- Sozioökonomische Faktoren (Biggio 2020)
- Mütterliches Alter (sowohl sehr junge als auch ältere Gebärende sind besonders betroffen) (Meis, Michielutte et al. 1995)
- Diabetes mellitus (Seah, Kam et al. 2021)
- Hypertonus (Jiang, Mishu et al. 2018)
- Psychologische Faktoren (Stress, Depression) (Staneva, Bogossian et al. 2015)
- Substanzabusus (vor allem Nikotin und Alkohol) (Meis, Michielutte et al. 1995)
- Unter- bzw. Übergewicht (Meis, Michielutte et al. 1995)

- Bakterielle Vaginose (Hillier, Nugent et al. 1995)
- Parodontale Erkrankung (Goldenberg, Culhane et al. 2008)
- Fehlbildungen des Uterus (Glover and Manuck 2018)
- Reproduktionsbehandlungen (IVF, ICSI) (Berntsen, Söderström-Anttila et al. 2019)
- Multiparität (Haram, Mortensen et al. 2003)
- Polyhydramnion (Haram, Mortensen et al. 2003)
- Vaginale Blutungen (Biggio 2020)
- Vorzeitiger Blasensprung (Jiang, Mishu et al. 2018)
- Cervixverkürzung (Goldenberg, Culhane et al. 2008)
- Anämien (Yi, Han et al. 2013)

In dem Systematic Review „Classification and heterogeneity of preterm birth“ von Jean-Marie Moutquin (2003) belegt die Autorin, dass vor allem Infektionen für das Auftreten von extremen Frühgeburten verantwortlich sind. Risikofaktoren wie Stress oder ein ungesunder Lebensstil korrelierten dagegen mit dem Auftreten von milden Frühgeburten. Ein Mix dieser Risikofaktoren können sehr frühe Frühgeburten hervorrufen (Moutquin 2003).

2.1.3 Auswirkungen der Frühgeburt: Morbidität und Mortalität der Frühgeborenen

Die WHO schätzt die Zahl von Frühgeborenen auf 15 Millionen pro Jahr weltweit, woraus resultiert, dass statistisch jedes zehnte Neugeborene zu früh auf die Welt kommt. Laut ihrer Einschätzung ist die Frühgeburt damit die häufigste Todesursache von Kindern unter fünf Jahren und verantwortlich für eine Millionen Todesfälle im Jahr 2015 (Nour 2012).

Eine Frühgeburt geht somit mit einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität einher. Erkrankungen, die statistisch signifikant häufiger bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen auftreten, sind: Nekrotisierende Enterocolitis, Bronchopulmonale Dysplasie, Frühgeborenenretinopathie und intraventrikuläre Blutungen (Humberg, Fortmann et al. 2020). Auch einige neurologische Erkrankungen sowie geistige und motorische Behinderungen sind mit Frühgeburten assoziiert (Howson, Kinney et al. 2013). So konnte eine Studie von O'Reily et al. 2020 zeigen, dass neurologische Auffälligkeiten von extrem Frühgeborenen noch im Erwachsenenalter nachweisbar sind und diese in ihrer Peergroup auffallend schlechter

abschneiden (O'Reilly, Johnson et al. 2020). Dabei ist zu beachten, dass vor allem das Geburtsgewicht für die Entwicklung und mögliche bleibende Schäden entscheidend ist. Ein geringes Geburtsgewicht (< 2500 Gramm) ist mit einem erhöhten Risiko für die spätere Ausbildung kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert (Huang, Liu et al. 2022). Eine Metaanalyse von Mwaniki et al. 2012 konnte des Weiteren aufzeigen, dass von 6558 Frühgeborenen 60% (1209) in Folge dessen eine generelle Entwicklungsverzögerung oder Lernschwierigkeiten aufweisen. 27% (539) leiden unter einer zerebralen Lähmung, 7% (148) an Taubheit oder Hörverlust, 11% (224) an eingeschränktem Sehen bzw. Blindheit, 10% (202) an motorischen Behinderungen, ein Prozent (20) an Epilepsie und ein weiteres Prozent (25) an Verhaltensauffälligkeiten (Mwaniki, Atieno et al. 2012). Dies unterstreicht nochmals die enormen Gefahren, die eine drohende Frühgeburt für das Neugeborene mit sich bringt und zeigt auf, wie wichtig eine frühzeitige und ausreichende Therapie ist.

2.1.4 Wirtschaftliche Aspekte der Frühgeburt

Frühgeburten stellen einen erheblichen wirtschaftlichen Kostenfaktor dar. Für das Jahr 2007 konnten in Deutschland zusätzliche Ausgaben von 496 Millionen Euro durch die Behandlung von Frühgeborenen errechnet werden (EFCNI 2009/2010).

Auch für die Eltern bedeutet eine Frühgeburt neben der außerordentlichen psychischen Belastung auch eine hohe finanzielle Belastung. Die „Foundation for the Care of newborn Infants“ (EFCNI) hat in einer Studie von September 2007 bis März 2008 588 betroffene Eltern (Eltern betroffener Kinder, die vor der 32. SSW geboren wurden) im deutschen Sprachraum diesbezüglich befragt. In der deutschen Ärztezeitung vom 10.06.2008 (Ärztezeitung 2008) wurde dabei erwähnt, dass Eltern durchschnittlich bis zum fünften Geburtstag zusätzlich 1180 Euro für Therapien und 410 Euro für Medikamente ausgeben. „Drei Viertel der Frühgeborenen benötigen eine Physiotherapie, 40% eine Ergotherapie und rund ein Drittel der Kinder eine Logopädie“ (Ärztezeitung 2008). Die Ärztezeitung erwähnt zudem, dass Eltern „überdurchschnittlich häufig unbezahlten Urlaub nehmen müssen“, was zu einem Einkommensverlust von 460 bis 1220 Euro führt (Ärztezeitung 2008).

2.2 Klinische Bilder der drohenden Frühgeburt

2.2.1 Vorzeitige Wehentätigkeit

Kontrahiert sich die glatte Muskulatur des uterinen Myometriums, so bezeichnet man dies als Wehen. Während der Schwangerschaft ist die Aktivität des Myometriums durch wenig koordinierte, so genannte Braxton-Hicks-Kontraktionen, charakterisiert. Im späteren Verlauf der Schwangerschaft wird der Uterus für die verschiedenen Stimuli, welche Kontraktionen auslösen und Wehen fördern, sensibilisiert (Challis, Matthews et al. 2000). Es gibt keinen physiologischen Unterschied zwischen vorzeitigen Wehen und Wehen, welche eine termingerechte Geburt auslösen. Eine Abgrenzung vorzeitiger Wehen von physiologischen Kontraktionen kann durch das Auftreten von Veränderungen an der Zervix erfolgen. Diese äußern sich als Verkürzung, als Abnahme in der Gewebssteifigkeit und letztendlich durch eine Öffnung des Muttermundes (Schneider 2011). Um vorzeitige Wehen als solche zu diagnostizieren, müssen anhaltende Kontraktionen vorliegen, welche mindestens viermal in 20 Minuten bzw. achtmal in 60 Minuten auftreten. Zudem ist das Auftreten einer verkürzten Zervix um 50% bzw. eines eröffneten Muttermundes von 1-3 cm für das Vorliegen von vorzeitigen Wehen charakteristisch (Schneider 2011).

Katz et al. konnten 1990 durch eine Umfrage von 100 Patientinnen verschiedene Symptome erarbeiten, welche mit dem Auftreten von vorzeitigen Wehen bereits sieben Tage vor der eigentlichen Diagnose assoziiert sind:

- Zunahme uteriner Kontraktionen in der Vergangenheit
- Menstruationskrämpfe
- Konstante Rückenschmerzen
- Druckgefühl im Becken
- Anstieg der Menge und Konsistenz sowie Farbveränderungen des vaginalen Ausflusses
- Anstieg der Miktionsfrequenz

Diese Symptome traten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von ebenfalls 100 Patientinnen signifikant häufiger bei Patientinnen mit vorzeitigen Wehen auf (Katz, Goodyear et al. 1990).

2.2.2 Zervixinsuffizienz

Während der Schwangerschaft und Geburt unterläuft die weibliche Cervix uteri erhebliche Veränderungen (Thakur and Mahajan 2022). Physiologisch erfolgt zunächst eine zervikale Veränderung in Form einer Erweichung des Gewebes

(cervical softening). Diese ist definiert als erster messbarer Anstieg der Gewebsdehnbarkeit verglichen mit Zervices nicht-schwangerer Frauen (Mahendroo 2012). Anschließend folgen die zervikale Reifung (cervical ripening) und die aktive Dilatation kurz vor Geburt (Vink and Feltovich 2016). Eine spontane Frühgeburt kann dabei durch Veränderungen im zeitlichen Ablauf dieser Kaskade entstehen (Vink and Feltovich 2016).

Tierversuche konnten zeigen, dass die Erweichungsphase von einem Anstieg der Kollagenlöslichkeit geprägt ist (Read, Word et al. 2007). Für die Reifephase galt lange Zeit die Annahme, dass dieser ein Umbau der Kollagenfibrillen (Vergrößerung der Abstände der Fibrillen, Wechsel von geraden zu welligen Fibrillen) und ein Anstieg der Hyaluronkonzentration (Aufweichung des Gewebes) zugrunde lag (Vink and Feltovich 2016). Auch eine verstärkte Aktivierung von Immunzellen, welche letztendlich zur Freisetzung von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) führen, galt lange als Grundlage dieses Prozesses (Vink and Feltovich 2016). In weiteren Tierversuchen wurde jedoch deutlich, dass sowohl der Anstieg der Hyaluronkonzentration sowie die Aktivierung von Immunzellen für die zervikale Reifung nicht unabdingbar sind (Mahendroo 2012, Akgul, Word et al. 2014). Die biochemischen Kaskaden, die diesem Prozess zugrunde liegen sind damit noch nicht abschließend geklärt.

Der Begriff „Zervixinsuffizienz“ beschreibt die Unfähigkeit der Zervix uteri eine Schwangerschaft im zweiten Trimester aufrechtzuerhalten in Abwesenheit von uterinen Kontraktionen, Blutungen bzw. Infektionen (Guideline 2014).

2.2.3 Vorzeitiger Blasensprung

Ein vorzeitiger Blasensprung („PROM“, premature rupture of membranes) beschreibt die Ruptur der Fruchtblase vor dem Auftreten von Wehen. Tritt dies vor Erreichen der 37. SSW auf, so spricht man vom frühen vorzeitigen Blasensprung (preterm PROM, „PPROM“) (Parry and Strauss 1998). Bei ca. 2-5% aller Schwangerschaften ereignet sich ein früher vorzeitiger Blasensprung. In den meisten Fällen entbinden betroffene Frauen innerhalb von wenigen Tagen (Schneider 2011).

Auf biochemischer Ebene unterliegen die fetalen Membranen Amnion und Chorion im Laufe der Schwangerschaft einem physiologischen kollagenolytischen Umbauprozess. Dieser wird durch Matrix-Metallo-Proteasen (MMP) vermittelt. Dabei herrscht eine strenge Regulation. So übernimmt das sogenannte Tissue inhibitor of metalloproteinase Protein (TIMP) eine wichtige regulatorische Funktion. Eine

ausgeglichene Aktivität zwischen MMPs als auch TIMPs ist bedeutend für den physiologischen Umbauprozess der fetalen Membranen (Menon and Fortunato 2007). Durch eine Steigerung der MMP-9-Konzentration kommt es letztendlich zu einem Verlust der extrazellulären Matrix und schließlich zur Ruptur der fetalen Membranen (Vadillo-Ortega, González-Avila et al. 1995).

2.3 Diagnostik der drohenden Frühgeburt

2.3.1 Diagnostik vorzeitiger Wehentätigkeit

Die Diagnostik vorzeitiger Wehentätigkeit erfolgt wie die Diagnostik physiologischer Wehentätigkeit ebenfalls über die Kardiotokografie (CTG). Diese Untersuchung zeichnet Veränderungen im fetalen Herzschlag und deren Beziehung zu uterinen Kontraktionen auf (Alfirevic, Devane et al. 2017).

2.3.2 Diagnostik der Zervixinsuffizienz

Die Bestimmung der Zervixlänge anhand transvaginaler Sonografie (TVS) erweist sich als wichtige Diagnostik zur Erkennung einer drohenden Frühgeburt (Berghella, Palacio et al. 2017). Dabei ist die Durchführung einer sonographischen Darstellung der Zervix der digitalen Untersuchung überlegen (Kagan and Sonek 2015). In Ausnahmefällen (z.Bsp. beim frühen vorzeitigen Blasensprung) ist eine sonographische Diagnostik auch mittels eines perinealen Zugangs möglich (TPS) (Kagan and Sonek 2015).

Dabei ist der genaue Referenzwert, ab wann es sich um eine kritische Zervixlänge handelt, schwierig zu bestimmen (Nooshin, Mahdiss et al. 2020). In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe von 2019 wurde in einem konsensbasierten Statement (3.S7, Konsensusstärke +++) beschlossen, dass „eine vaginalsonographisch gemessene Zervixlänge von ≤ 25 mm [...] unterhalb von 34+0 SSW als verkürzt“ gilt ((DGGG 2019), S. 71).

In einer Studie von Tsoi et al. 2005 konnte zudem aufgezeigt werden, dass es bei Patientinnen mit einer Zervixlänge von 15 mm und mehr, zu keiner einsetzenden Geburt innerhalb der nächsten 48 Stunden kam. Eine Geburt innerhalb von sieben Tagen erfolgte in diesen Fällen bei 0.7% (Tsoi, Fuchs et al. 2005).

2.3.3 Diagnostik des vorzeitigen Blasensprungs

Ein vorzeitiger Blasensprung ist klinisch sichtbar. Im Vordergrund steht daher zunächst eine strukturierte Anamnese, welche bereits erste Hinweise liefern kann. Anschließend kann durch einen Nitrazintest die Verdachtsdiagnose verifiziert werden. Dieser Test zeigte in Studien eine Sensitivität von 87.5% und eine Spezifität von 100% auf. Dabei liegt ein positives Ergebnis vor, wenn das Nitrazinpapier nach Kontakt mit dem möglichen Fruchtwasser eine Farbveränderung von gelb zu blau aufweist (Olarinoye, Olaomo et al. 2021). Grundlage des Tests ist dabei der alkalische pH-Wert-Umschlag (Schneider 2011). Nachteile des Nitrazintests bestehen in der Beeinflussung durch andere Flüssigkeiten wie Sperma, Urin, Blut oder auch antiseptischen Lösungen (Liang, Qi et al. 2014).

Ein neueres Verfahren, um den vorzeitigen Blasensprung zu diagnostizieren, erfolgt mittels des Fibronektintests (Quick Check fFN test®). Dieser basiert auf dem Nachweis von fetalen Fibronektin (fFN), ein Glykoprotein, welches in der Schwangerschaft in der extrazellulären Matrix zwischen Chorion und Dezidua lokalisiert ist und für die Membranstabilität sorgt. Kommt es zu einem Riss in den Eihäuten, kann Fibronektin vermehrt im vaginalen Sekret nachgewiesen werden (Abdelazim 2013). Die Sensitivität dieses Testverfahrens liegt dabei mit 94.5% über der Sensitivität des Nitrazintests (Spezifität 89.1%) (Abdelazim 2013).

Ein weiteres diagnostisches Mittel ist die sonografische Darstellung der Fruchtwassermenge. Dadurch kann lediglich der Verdacht eines vorzeitigen Blasensprungs gestellt werden. Hinweise wären hierbei der Nachweis eines Oligohydramnions oder einer Anhydramnie (Schneider 2011).

2.4 Therapieziele in der Behandlung der drohenden Frühgeburt

2.4.1 Bremsen der Wehen

Die vorzeitige Wehentätigkeit wird mit dem Ziel, eine Schwangerschaftsverlängerung zu erzielen, therapiert (Schneider 2011). Vor allem bei sehr kleinen Frühgeborenen kann eine Schwangerschaftsverlängerung mit der Möglichkeit der Durchführung einer Lungenreifeinduktion einen erheblichen Überlebensvorteil und ein verbessertes Outcome erbringen (Fisk and Chan 2003). Zudem kann so möglicherweise die Verlegung von Patientinnen in Kliniken mit einem perinatologischem Zentrum erfolgen, wodurch auch postpartal eine optimale Versorgung des Neugeborenen sichergestellt

wird (Kollée, Verloove-Vanhorick et al. 1988). Zu diesem Ziel kommen verschiedene Tokolytika zum Einsatz, die im Punkt 2.5 ausführlich erläutert werden sollen.

2.4.2 Abschluss der Lungenreife

Im Falle von Frühgeburtsbestrebungen muss der Fet auf das Leben außerhalb des Uterus vorbereitet sein. Ein großes Problem kann die unreife Lunge mit eingeschränkter Lungenfunktion für das Frühgeborene werden. Die Lungenreifeinduktion ist die Möglichkeit um einem Atemnotsyndrom (respiratory distress) vorzubeugen. Deshalb ist das Ziel der Behandlung vorzeitiger Wehen die Verzögerung der Geburt, bis die RDS Prophylaxe abgeschlossen ist.

2.4.2.1 Physiologische Grundlagen

Der Gasaustausch der Lunge findet über die Lungenbläschen, die so genannten Alveolen, statt. Bei einem Erwachsenen bilden sie eine Gesamtoberfläche von 50 bis 120 m². Sie sind durch besondere Alveolarepithelzellen, die Pneumozyten, ausgekleidet. Zum größten Teil (ca. 95%) sind Pneumozyten Typ I für den Gasaustausch verantwortlich (Huang, Islam et al. 2014). Über die Pneumozyten Typ II, die deutlich geringer ausgeprägt sind, findet eine Sekretion von Surfactant statt (Rainer Klinke 2009). Diese oberflächenaktive Substanz besteht aus Lipiden und Proteinen und bedeckt in Form eines Flüssigkeitsfilms den gesamten Alveolarraum. Surfactant (surface active agent) verhindert dabei das Kollabieren der Alveolen, indem es die Oberflächenspannung herabsetzt (Griese 1999, Rainer Klinke 2009). Zudem wirkt es protektiv bei Verletzungen und Infektionen der Lunge durch inhalierte Partikel und Mikroorganismen (Griese 1999).

2.4.2.2 Atemnotsyndrom des Neugeborenen

Frühgeborene unterhalb der 28. SSW entwickeln in 50% ein Atemnotsyndrom (RDS); bis zur 32. SSW liegt das Auftreten ungefähr bei einem Drittel. Bei Neugeborenen mit einem extrem niedrigen Geburtsgewicht (< 1500g) tritt das RDS in 42% der Fälle auf (Roberts, Brown et al. 2017). Das RDS stellt somit eine schwere Komplikation von Frühgeborenen da, ist die häufigste Todesursache in der Neonatalzeit und einer der Hauptgründe für Behinderungen (Roberts, Brown et al. 2017).

Das RDS beruht auf einem Mangel an Surfactant im Zusammenhang mit einer unreifen Lungenentwicklung der Frühgeborenen. Dadurch steigt die Oberflächenspannung in

den Alveolen, die Dehnbarkeit (Compliance) der Lunge wird reduziert und letztendlich kommt es zum Kollaps der Alveolen (Atelektase) (Yadav, Lee et al. 2022).

2.4.2.3 Therapeutisches Vorgehen

Eine RDS-Prophylaxe (Respiratory Distress Syndrom) soll das Auftreten eines Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen verhindern bzw. mildern. Im Vergleich zum Placebo oder gar keiner Behandlung konnte durch das Verabreichen von antenatalen Steroiden das Auftreten von perinatalem Tod, neonatalem Tod, ANS, intraventrikulären Blutungen, nekrotisierender Enterokolitis, Notwendigkeit der Beatmung des Neugeborenen und systemische Infektionen in den ersten 48 Lebensstunden signifikant reduziert werden (Roberts, Brown et al. 2017). Eine Verbesserung der Prognose für chronische Lungenerkrankungen, Tod in der Kindheit, Verzögerung der neuronalen Entwicklung in der Kindheit oder vorzeitiger Tod im Erwachsenenalter konnte nicht aufgezeigt werden. Unerwünschte Nebenwirkungen einer antenatalen Steroidbehandlung sind zudem gering. Das Auftreten einer Chorioamnionitis, Endometritis oder auch die maternale Sterblichkeit wurden durch die Behandlung nicht erhöht (Roberts, Brown et al. 2017).

Die antenatale Verabreichung von Corticosteroiden lässt die fetale Lunge reifen, indem die für die Surfactantbildung verantwortliche Enzymsynthese stimuliert wird (McPherson and Wambach 2018). Wichtig bei der Verabreichung der Steroide ist dabei nicht der Zeitabstand zwischen den einzelnen Dosen, sondern die Vollendung der gesamten Therapie mit insgesamt zwei Applikationen (Kashanian, Eshraghi et al. 2018). In der Universitätsmedizin Mainz werden gemäß der Leitlinie zweimal 12 mg Celestan® intravenös im Abstand von 24 Stunden verabreicht. Die Lungenreifeinduktion gilt 24 Stunden nach der zweiten Gabe als abgeschlossen.

2.5. Tokolyse

Als Tokolyse versteht man den Einsatz verschiedener Medikamente, die über unterschiedliche Wirkmechanismen, auftretende Wehen unterbinden (Schneider 2011). Nach der aktuellen Leitlinie der DGGG wird eine Tokolyse zwischen der 24+0 und 34+0 SSW bei Patientinnen mit zervixwirksamen Wehen eingesetzt (DGGG 2019). Die verschiedenen Substanzen unterscheiden sich in ihrer Applikationsform, Nebenwirkungsprofil und Kosten. Es muss daher im Einzelfall geprüft werden, ob und

wenn ja, welches tokolytische Medikament bei der betroffenen Patientin eingesetzt werden soll.

2.5.1. Physiologische Grundlagen der Wehentätigkeit

Um die Wirksamkeit tokolytischer Medikamente verständlich darzustellen, ist es wichtig zunächst auf die physiologischen Grundlagen einzugehen.

Der Uterus gliedert sich mikroskopisch in drei Schichten: Endo-, Myo- und Perimetrium. Dabei handelt es sich bei dem Endometrium um eine innere Schleimhautschicht und beim Perimetrium um Teile des Uterus, die von außen durch eine Schicht von peritonealem Gewebe bedeckt sind. Als Myometrium wird die Muskelschicht des Uterus bezeichnet (Tullington and Blecker 2022). Es handelt sich hierbei um eine glatte Muskulatur vom so genannten „Single-Unit-Typ“ (Young 2007). Glatte Muskelzellen sind spindelförmig und bestehen aus Aktin- und Myosinfilamenten. Die Filamente binden an sogenannte Densebodies im Zytoplasma, welche für die Stabilität sorgen, während die Filamente aneinander entlang gleiten, um die Kontraktion zu ermöglichen (Maxey and McCain 2021). Die glatten Muskelzellen werden durch Zell-Zell-Kanäle (Gap Junctions) elektrisch gekoppelt und bilden damit ein funktionelles Synzytium (Young 2007).

Eine Kontraktion beginnt mit dem Einstrom von Calciumionen. Diese gelangen entweder durch spannungsgesteuerte Calcium-Kanäle über die Membran oder durch Ausstrom aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum in die Muskelzelle (Wray 2007). Durch den Anstieg von Calcium im Zytosol kommt es zu einer Bindung dieser Ionen an Calmodulin. Der Calcium-Calmodulin-Komplex aktiviert nun die Myosin-Leichtkettenkinase (Gash, Kandle et al. 2022). Diese ermöglicht die Phosphorylierung und damit Aktivierung von Myosin, wodurch der Kontraktionsmechanismus beginnt (Garfield and Maner 2007).

Wird das freie Calcium nun wieder aus der Zelle gepumpt bzw. strömt es zurück ins Sarkoplasmatische Retikulum, so kommt es zu einer Abnahme des freien Calciums im Zytosol. Dadurch lösen sich auch die Calcium-Bindungen an Calmodulin. Zusätzlich wird Myosin über die Myosin-Phosphatase dephosphoryliert, was schließlich zur Abnahme der muskulären Spannung führt (Gash, Kandle et al. 2022).

Somit herrscht ein myogener Rhythmus, der durch eigene Schrittmacherzellen spontan ausgelöst wird. Sowohl das vegetative Nervensystem als auch eine Dehnung

der glatten Muskulatur (Bayliss-Effekt) nehmen einen Einfluss auf diesen myogenen Rhythmus (Rainer Klinke 2009).

Während der Schwangerschaft spielen Kaliumkanäle eine entscheidende Rolle für die uterine Relaxation. Sie dämpfen durch eine Hyperpolarisation das Membranpotential der Schrittmacherzellen und ermöglichen so eine Ruhigstellung der glatten myometrialen Muskulatur (Lorca, Prabakaran et al. 2014). Zudem wird diese Ruhigstellung durch einen hohen cAMP-Spiegel gewährleistet. Hohe Progesteronkonzentrationen während der Schwangerschaft sorgen dabei zum einen für eine vermehrte Produktion von cAMP aus ATP, zum anderen verzögern sie dessen Abbau durch Phosphodiesterasen (PDE4) (López Bernal 2003).

Am Ende der Schwangerschaft verändert sich der Quotient der Östrogen- und Progesteron-Konzentration durch einen steigenden Einfluss des fetalen Cortisols zugunsten des Östrogens (Rainer Klinke 2009). Östrogen führt über Alpha-Adrenorezeptoren zu einem Abfall von cAMP, zum anderen steigert es die Anzahl an Oxytocin-Rezeptoren (Egarter and Husslein 1992). Fällt nun der Progesteron-Spiegel gegen Ende der Schwangerschaft zugunsten des Östrogens, so fällt auch die Hyperpolarisation, welche durch Progesteron auf die Schrittmacherzellen ausgeübt wurde. Diese steigern somit ihre Aktivität, welche zusätzlich durch die steigende Östrogenkonzentration gefördert wird (Rainer Klinke 2009).

Hinzukommt eine vermehrte Bildung von Gap Junctions, wodurch die elektrische Kopplung des Uterus verstärkt wird (Lammers 2013).

Durch die steigende Hormonkonzentration wird die Oxytocinrezeptorsynthese hoch reguliert. Der Uterus wird somit für diese Hormone weiter sensibilisiert und seine Erregbarkeit erhöht. Auch die Kontraktionskraft des Uterus ändert sich; vornehmlich durch einen Anstieg des Gehalts von Myosin, ATP, Actin und Phosphokreatin in Muskelzellen (Rainer Klinke 2009).

Eine weitere Stimulation erfolgt über Prostaglandine. Deren Bildung wird sowohl über Oxytocin als auch über Östrogen angeregt. Über Prostaglandine erfolgt nun eine zusätzliche Stimulation der Uterusmuskulatur (Rainer Klinke 2009).

2.5.2 Wirksamkeit der Tokolytika

In dieser Arbeit sollen vornehmlich drei Tokolytika erläutert werden, welche klinisch eingesetzt wurden: das Betasympathomimetikum Partusisten® (Fenoterol), der

Calciumkanalblocker Adalat® (Nifedipin) und der Oxytocinantagonist Tractotile® (Atosiban). Sie wirken über verschiedene Mechanismen hemmend auf die Kontraktionen des Uterus und sollen somit ein verfrühtes Auftreten zervixwirksamer Wehen unterbinden.

2.5.2.1 Betasympathomimetika

Betasympathomimetika sind die am häufigsten eingesetzten und am besten untersuchten Tokolytika. In den 1980er Jahren wurde Ritodrin als erster selektiver β 2-Adrenorezeptoragonist zugelassen (Lopez Bernal 2007). Mittlerweile ist Fenoterol das am häufigsten verwendete Tokolytikum in Deutschland (Schleussner, Möller et al. 2003). Betasympathomimetika erweisen sich als sehr effektiv, um eine Schwangerschaft um 48 Stunden zu verlängern (Lopez Bernal 2007). Dabei wirken sie agonistisch an adrenergen β 2-Rezeptoren. Diese sind im Uterus an eine Adenylatzyklase gekoppelt. Kommt es über ein GTP-bindendes Protein zu einer Aktivierung der Gs-Untereinheit des Rezeptors, erhöht sich die Aktivität der Adenylatzyklase. Diese steigert die Konzentration an intrazellulärem cAMP und führt zu einer Relaxation des Myometriums über eine Inhibierung der Myosin-Leichtkettenkinase (Frambach, Müller et al. 2005).

Zu den unerwünschten Arzneimittel-Nebenwirkungen gehören bei der Mutter vor allem Thoraxschmerz, Dyspnoe, Palpitationen, Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen (Neilson, West et al. 2014). Lamont et al. konnten zudem darstellen, dass es bei einer von 400 Frauen zum Auftreten von Lungenödemen in Kombination mit der RDS-Prophylaxe mit Betasympathomimetika kommen kann (Lamont 2000). Grundlage v.a. der kardialen Nebenwirkungen besteht in der Unselektivität der Betasympathomimetika. Auch wenn in der tokolytischen Behandlung β 2-selektive Substanzen verwendet werden, so entfalten diese dennoch eine Wirkung an β 1-Rezeptoren. Dies bewirkt eine Steigerung der Herzfrequenz sowie des Schlagvolumens. Gleichzeitig kommt es durch die Aktivierung von peripheren β 2-Rezeptoren zu einer peripheren Vasodilatation sowie Elektrolytverschiebungen (Pryde, Janeczek et al. 2004). Ein weiterer Aspekt ist die allgemeine Toleranzentwicklung bei der Anwendung von Betasympathomimetika. Dieser liegt eine Desensibilisierung der β 2-Rezeptoren durch die Substanzen selbst zugrunde (Verli, Klukovits et al. 2013).

Seitens des Fetus besteht des Weiteren die Gefahr von Tachykardien (Hudalla, Bruckner et al. 2020) oder Hypoglykämien (Hösli, Sperschneider et al. 2014). Zudem besteht eine Kontraindikation für Schwangere mit kardialen Vorerkrankungen (v.a. Arrhythmien), schlecht eingestelltem Diabetes mellitus, schwerer Präeklampsie, pulmonalen Ödemen, schwerer Anämie oder schwerer Hyperthyreose. Eine relative Kontraindikation stellt eine Mehrlingsschwangerschaft dar (Hösli, Sperschneider et al. 2014).

Die Studienlage für die Wirksamkeit von Betasympathomimetika ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig. Eine brasilianische Studie von Dias et al. kam 2018 zu dem Schluss, dass diese Substanzklasse keinen Vorteil im Vergleich zu einem Placebo bringe (Dias, Fava et al. 2018). Neilson et al. hingegen wiesen 2014 auf, dass durch den Einsatz von Betasympathomimetika die Schwangerschaft im Bereich zwischen 48 Stunden und sieben Tagen verlängert werden konnte (Neilson, West et al. 2014). Eine Verbesserung bezüglich perinataler oder nataler Mortalität konnten jedoch auch diese Autoren nicht durch ihre Studien belegen. Betasympathomimetika ermöglichen somit bei Frauen mit einer drohenden Frühgeburt, eine Lungenreife innerhalb von 48 Stunden durchzuführen und möglicherweise auch die Patientin in ein Krankenhaus mit perinataler Versorgung zu verlegen. Eine Verlängerung der Geburt über diesen Zeitpunkt hinaus ist statistisch nicht signifikant (Neilson, West et al. 2014).

2.5.2.2 Calciumkanalblocker

Calciumkanalblocker wirken dem Namen nach über eine Blockade von Calciumkanälen. Durch den Abfall der intrazellulären Ionenkonzentration bleibt eine Phosphorylierung der Myosinleichtketten-Kinase aus und eine Relaxation der Uterusmuskulatur wird ermöglicht (Simhan and Caritis 2007). Nifedipin (Adalat®) ist das am häufigsten verwendete Tokolytikum aus der Gruppe der Calciumantagonisten. In Deutschland ist Adalat® allerdings nicht für eine Tokolyse zugelassen. Es wird daher im Off-Label-Use verwendet (Stelzl, Kehl et al. 2019). Eine Studie von Nijman et al. fand 2019 heraus, dass die Anwendung von Nifedipin im Vergleich zum Oxytocinantagonisten Atosiban eine kostengünstigere Behandlung ist. Dies liegt laut den Autoren der Studie unter anderem auch an selteneren und kürzeren neonatalen Aufenthalten auf der Intensivstation (Nijman, van Baaren et al. 2019).

Nifedipin wird in der klinischen Praxis zudem häufig oral angewendet und kann in unterschiedlichen Dosen im mütterlichen Plasma nachgewiesen werden. Somit ist auch ein plazentarer Übergang anzunehmen (Ferguson, Dyson et al. 1989).

Im Vergleich mit anderen tokolytischen Medikamenten konnte bei Patientinnen, die mit Calciumkanalblockern behandelt wurden (v.a. Nifedipin), eine Reduktion des respiratorischen Stresssyndroms, der nekrotisierenden Enterocolitis und intraventrikulärer Blutungen nachgewiesen werden (Coomarasamy, Knox et al. 2003). Häufige Begleiterscheinungen der Behandlung sind dabei eine plötzliche Gesichtsröte und ein Anstieg der Herzfrequenz um 10-25 Schläge/min. In der einer Studie von Ulmsten et al. wurden keine Auswirkungen auf den maternalen Blutdruck oder die kindliche Herzfrequenz beschrieben (Ulmsten, Andersson et al. 1980). Im Gegensatz zu Betasympathomimetika ist das Nebenwirkungsprofil von Nifedipin damit deutlich geringer zu bewerten (Ferguson, Dyson et al. 1989).

2.5.2.3 Oxytocinantagonisten

Seit 2000 ist der Oxytocinantagonist Atosiban ein zugelassenes Tokolytikum in Europa (Lopez Bernal 2007).

Sowohl Oxytocin als auch Vasopressin, Oxytocin-Agonisten bzw. -Antagonisten können an den Oxytocin-Rezeptor binden. Eine Bindung wirkt über eine G-Protein gekoppelte Aktivierung der Phospholipase C mit einer daraus resultierenden Erhöhung der Calciumkonzentration stimulierend auf die Uterusmuskulatur (Vrachnis, Malamas et al. 2011). Im Laufe der Schwangerschaft kommt es zu einer verstärkten Expression von Oxytocinrezeptoren. Auf dieser Reaktion basieren die Oxytocinantagonisten, indem sie reversibel hemmend auf die Rezeptoren wirken. Es kommt somit zu keiner Oxytocin-vermittelten Freisetzung von Calcium in die uterinen Muskelzellen, und der Uterus relaxiert (Vrachnis, Malamas et al. 2011). Zudem hat Atosiban eine hohe Affinität für Vasopressinrezeptoren, welches zu verstärkten Nebenwirkungen des Medikaments führen kann (Lopez Bernal 2007). Dennoch konnte eine Metaanalyse von Wex et al. 2009 zeigen, dass Atosiban im Vergleich zum Betasympathomimetikum Fenoterol ein geringeres Auftreten von Adverse Events bewirkt, wobei die wehenhemmende Wirkung dennoch vergleichbar ist (Wex, Connolly et al. 2009). Auch im Vergleich von Atosiban und Nifedipin konnte der Oxytocinantagonist ein geringeres Nebenwirkungsprofil bei vergleichbarer Schwangerschaftsprolongation aufweisen (Ali, Sayed et al. 2019).

2.6 Therapieumstellung und perinatales Outcome

Im Jahr 2014 wurde die tokolytische Therapie in der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz den Maßgaben der Leitlinie angepasst und nur noch für 48 Stunden, nämlich für die Zeit, die für eine RDS-Prophylaxe notwendig ist, verabreicht. Hintergrund ist die allgemeine Debatte, dass der schwangerschaftsverlängernde Effekt tokolytischer Medikamente nicht im Verhältnis mit den fetomaternalen Nebenwirkungen steht.

In einer Studie von Nakamura et al. 2016 wird die Fragestellung thematisiert, inwieweit sich das perinatale Outcome durch die Therapieumstellung der Tokolyse verändert. Bei den hier untersuchten Tokolytika handelt es sich um Ritodrine und Mangensiumsulfat. In dieser Arbeit erfolgt zudem ein Vergleich mit dem in Japan praktizierten Vorgehen. Hier wird nach wie vor das Verfahren der Dauertokolyse mit Ritrodrin und/oder Magensiumsulfat durchgeführt. Interessant ist dabei, dass Japan eine der niedrigsten Frühgeborenenraten der Welt aufweist (Nakamura, Hasegawa et al. 2016). Die Autoren kommen jedoch in ihrer Analyse zu dem Ergebnis, dass eine Dauertokolyse keine Verbesserung bezüglich des perinatalen Outcomes im Vergleich zu einer 48-stündigen Tokolyse aufweist (Nakamura, Hasegawa et al. 2016). Die niedrigen Frühgeborenenraten aus Japan sind also nicht zwangsläufig eine Folge der hier angewendeten Langzeittokolyse (Nakamura, Hasegawa et al. 2016).

Die Grundlage für die beschriebene Therapieumstellung stellt die Hypothese da, dass das kindliche Outcome durch eine Langzeit- bzw. Erhaltungstokolyse nicht verbessert wird im Vergleich zur 48-stündigen Tokolyse.

Verschiedene Studien untermauern dies:

- Van Vliet et al. konnten in einer Metaanalyse 2016 darstellen, dass eine Erhaltungstokolyse mit Nifedipin über den Zeitraum von 48 Stunden hinaus keine Reduktion der perinatalen Mortalität und Morbidität oder eine Verlängerung der Schwangerschaft bewirkt (van Vliet, Dijkema et al. 2016).
- Auch für eine orale Erhaltungstherapie mit Betasympathomimetika (Ritrodrin und Terbutalin) konnte in einer Metaanalyse von Dodd et al. 2012 keine Reduktion in der Zahl der Frühgeburten festgestellt werden. Die Anzahl an Frühgeborenen, welche auf der Intensivstation behandelt werden musste,

konnte durch eine orale Erhaltungstherapie ebenfalls nicht reduziert werden (Dodd, Crowther et al. 2012).

- Eine weitere Metaanalyse von James G. Thornton 2005 zeigt auf, dass die Datenlage bezüglich der Durchführung einer Erhaltungstokolyse unzureichend ist: die angewendeten Tokolytika (v.a. Betasympathomimetika und Magnesiumsulfat) konnten eine Schwangerschaft nicht signifikant verlängern bzw. das Auftreten relevanter Komplikationen bei Frühgeborenen verhindern (Thornton 2005).

Inwieweit die in der hier vorliegenden Arbeit gesammelten Daten an der Frauenklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz diese Aussagen bestätigen können, soll im Folgenden näherer erläutert werden.

3. Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Die Frauenklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz ist ein Haus der Maximalversorgung mit 2.066 Geburten pro Jahr (Stand 2018), davon betrug der Anteil an Mehrlingsgeburten 100.

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit umfasste 292 Patienten, welche in der Zeit von 2011 bis 2016 in der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mainz mit vorzeitigen Wehen tokolytisch behandelt wurden. Zum Teil wurden dabei auch Patientinnen eingeschlossen, die bereits in peripheren Krankenhäusern mit vorzeitigen Wehen behandelt wurden und welche zur besseren Versorgung an die Universitätsmedizin Mainz verlegt wurden. Die Daten, die in diesen Krankenhäusern erhoben wurden, wurden - soweit vorhanden - berücksichtigt. Patientinnen, die mit einem vorzeitigen Blasensprung eingeliefert wurden, sind in der statistischen Auswertung jedoch nicht berücksichtigt worden.

Für die retrospektive Datenerhebung wurden verschiedenste Parameter aus dem Patientendokumentationsprogramm KIM-System®, SAP-System® und den Patientenakten, welche sich im Archiv der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mainz oder bereits eingescannt im SAP-System® befanden, analysiert. Für eine anschauliche Darstellung wurden die Daten tabellarisch aufgearbeitet und mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft EXCEL® bearbeitet. Aus dem Patientendokumentationsprogramm KIM-System® konnten dabei die dort gespeicherten Arztbriefe verwendet werden. Aus den eingescannten bzw. archivierten Akten wurden Kurvenblätter, Anamnesebögen, Arztbriefe und die Verlaufsdokumentation des Kreissaals eingesehen.

3.2 Parameter

Folgende Parameter wurden erhoben:

- Alter
- Parität
- Gravidität
- Kinderwunschbehandlung
- Alter bei Aufnahme
- Schwangerschaftswoche bei Aufnahme

- Schwangerschaftswoche bei Partus
- Art der Tokolyse
- Dauer der Tokolyse
- Zeitspanne zwischen Tokolysebeginn und Partus

3.3 Statistische Auswertung

Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse zur Darstellung des Patientinnenkollektivs. Hier wurde zunächst das Alter der Patientinnen, die Schwangerschaftswoche (SSW) bei Aufnahme und Entbindung sowie die Zeit zwischen Tokolyse und Partus analysiert. Es erfolgte für jede Variable die Angabe der Anzahl, des maximalen bzw. minimalen Wertes, des Mittelwerts und der Standardabweichung. Für die Variable „Kinderwunschbehandlung“ erfolgte die Prozent-Berechnung bei wie vielen Patientinnen diese angewendet wurde bzw. bei wie viel Prozent der Patientinnen diese nicht erfolgte. Anschließend wurde für jedes Tokolytikum ebenfalls berechnet, wie oft das jeweilige Medikament angewendet wurde. Zudem wurde auch die Anwendungsdauer jedes Tokolytikums mittels Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

Im Rahmen der Hypothesentestung erfolgte ein Gruppenvergleich. Hierzu wurden zwei Gruppen gebildet: Gruppe 1 fasste die Jahre 2011 bis 2013 zusammen; Gruppe 2 die Jahre 2014 bis 2016. Somit konnte statistisch analysiert werden, wie sich die Veränderungen des Therapieregimes von der Dauerbolustokolyse zur 48 stündigen Tokolyse auf die Parameter Gestationsalter bei Aufnahme, Gestationsalter bei Entbindung und die Zeit zwischen Tokolyse und Partus ausgewirkt haben. Zudem wurden auch die einzelnen Tokolytika und ihre Anwendungsdauer zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 2 verglichen. In der statistischen Analyse wurde dabei je nach Skalenniveau unabhängige t-Tests oder Chi-Quadrat-Tests angewendet. Zudem erfolgte eine Korrelationsanalyse mittels der Pearson-Korrelation. Folgende Voraussetzungen wurden dabei erfüllt:

- Es handelt sich um intervallskalierte Variablen
- es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen beiden Variablen
- es liegt eine Normalverteilung der Variablen vor.

Alle statistischen Analysen werden mit dem Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0; IBM Corporation, Armonk, New York) durchgeführt. P-Werte < .05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

4.1.1 Alter des Patientenkollektivs

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Patientenkollektiv war im Durchschnitt 29 Jahre alt. Die jüngste Patientin war 16 Jahre, die älteste 44 Jahre alt (s. Tabelle 1).

4.1.2 SSW bei Aufnahme und bei Entbindung

Im Durchschnitt befanden sich die Patientinnen bei Aufnahme in der 30. SSW und bei der Entbindung in der 37. SSW. Das Minimum der SSW bei Aufnahme und bei Entbindung lag in der 21. Woche. Das Maximum der SSW bei Aufnahme lag in der 35. Woche, bei Entbindung in der 42. Woche (s. Tabelle 1).

4.1.3 Zeit zwischen Tokolyse und Partus

Im Mittel betrug die Zeit zwischen Tokolyse und Partus 45 Tage. Das Minimum betrug weniger als einen Tag, das Maximum 119 Tage (s. Tabelle 1).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter (Jahre)	292	16	44	29.73	5.444
SSW bei Aufnahme	290	21	35	30.37	2.960
SSW bei Entbindung	220	21	42	37.26	3.762
Zeit zwischen Tokolyse bis Partus (Tage)	216	0.0	119.0	45.381	28.2398

Tab. 1: Gruppenstatistiken für das Patientinnenalter (in Jahren), die SSW bei Aufnahme, die SSW bei Entbindung und die Zeit zwischen Tokolyse bis Partus (in Tagen)

4.1.4 Kinderwunschbehandlung

Bei 36 Patientinnen (12.3%) wurde im Rahmen der aktuellen Schwangerschaft eine Kinderwunschbehandlung im Vorfeld durchgeführt. Dabei wurde in der Analyse nicht berücksichtigt, um welche Art der Kinderwunschbehandlung es sich handelt. 252 Patientinnen (86.3%) wurden auf natürlichem Wege schwanger. In vier Fällen (1.4%) konnten keine Angaben diesbezüglich ermittelt werden (s. Tabelle 2).

Kinderwunschbehandlung	Anzahl	%
Nein	252	86.3%
Ja	36	12.3%
Fehlend	4	1.4%

Tab. 2: zeigt die Anzahl an Patientinnen, welche eine Kinderwunschbehandlung durchgeführt und welche keine Kinderwunschbehandlung durchgeführt haben. Die Angabe erfolgt sowohl als Anzahl, als auch in Prozent.

4.1.5 Tokolytikum: Partusisten® (Fenoterol)

Fenoterol ist das am häufigsten verwendete Tokolytikum bei dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv. Im untersuchten Zeitraum wurde es bei 167 Patientinnen verabreicht (57.2%). Bei 122 Patientinnen wurde ein anderes Tokolytikum verwendet (41.8%). In drei Fällen (1.0%) war keine Angabe möglich (s. Tabelle 3).

	Anzahl	%
Fenoterol wurde angewendet	167	57.2%
Fenoterol wurde nicht angewendet	122	41.8%
Keine Angabe	3	1.0%

Tab. 3: beschreibt, bei wie vielen Patientinnen Fenoterol verabreicht wurde bzw. bei wie vielen es nicht verabreicht wurde. Die Angabe erfolgt als Anzahl und in Prozent.

In 164 Fällen konnte die Anwendungsdauer von Fenoterol ermittelt werden. Die minimale Anwendungsdauer betrug 0.0416 Tage (ca. 1 h), die maximale Anwendungsdauer betrug 67 Tage. Im Mittelwert ergab sich eine Anwendungsdauer von 7.735 Tagen (s. Tabelle 4).

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Dauer (Tage)	164	0.0416	67.0000	7.735422	12.7094057

Tab. 4: beschreibt die Anwendungsdauer von Fenoterol in Tagen.

4.1.6 Tokolytikum: Tractotile® (Atosiban)

In 42 Fällen wurde das Tokolytikum Atosiban verabreicht (14.4%). Bei 247 Patientinnen wurde Atosiban nicht angewendet (84.6%). In 3 Fällen konnte kein Ergebnis ermittelt werden (1.0%) (s. Tabelle 5).

	Anzahl	%
Atosiban wurde angewendet	42	14.4%
Atosiban wurde nicht angewendet	247	84.6%
Keine Angabe	3	1.0%

Tab. 5: zeigt an, in wie vielen Fällen das Tokolytikum Atosiban gegeben bzw. in wie vielen Fällen es nicht verabreicht wurde. Die Angabe erfolgt als Anzahl und in Prozent.

In 40 Fällen konnte die Anwendungsdauer von Atosiban ermittelt werden. Das Minimum betrug dabei 0.075 Tage (ca. 1.8 h). Das Maximum lag bei 5.833 Tagen. Im Mittel betrug die Anwendungsdauer 2.069 Tage (s. Tabelle 6).

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Dauer (Tage)	40	0.075	5.833	2.06957	0.702003

Tab. 6: beschreibt die Anwendungsdauer von Atosiban in Tagen.

4.1.7 Tokolytikum: Adalat® (Nifedipin)

Bei 100 Patientinnen wurde das Tokolytikum Nifedipin angewendet (34.2%). In 189 Fällen wurde das Tokolytikum nicht angewendet (64.7%). Bei drei Patientinnen konnte keine Aussage diesbezüglich ermittelt werden (s. Tabelle 7).

	Anzahl	%
Nifedipin wurde angewendet	100	34.2%
Nifedipin wurde nicht angewendet	189	64.7%
Keine Angabe	3	1.0%

Tab. 7: beschreibt, in wie vielen Fällen das Tokolytikum Nifedipin verabreicht bzw. in wie vielen Fällen dieses Tokolytikum nicht angewendet wurde. Die Angabe erfolgt als Anzahl und in Prozent.

In 84 Fällen konnte die Anwendungsdauer von Nifedipin ermittelt werden. Das Minimum lag dabei bei einem Tag, die maximale Anwendungsdauer betrug 60 Tage. Im Durchschnitt wurde Nifedipin über einen Zeitraum von 12.935 Tagen gegeben (s. Tabelle 8).

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Dauer (Tage)	84	1.0	60.0	12.935	15.3088

Tab. 8: beschreibt die Anwendungsdauer von Nifedipin in Tagen.

4.1.8 Andere Tokolytika

	Anzahl	%
Andere Tokolytika wurden angewendet	1	0.3%
Andere Tokolytika wurden nicht angewendet	288	98.6%
Keine Angabe	3	1.0%

Tab. 9: zeigt auf, in wie vielen Fällen andere Tokolytika verabreicht wurden. Die Angabe erfolgt als Anzahl und in Prozent.

Ein anderes Tokolytikum wurde nur in einem Fall angewendet. Somit ist eine Aussage über die minimale bzw. maximale Anwendung nicht sinnvoll. Zur Vollständigkeit wird dies hier tabellarisch dargestellt (s. Tabelle 10).

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Dauer (Tage)	1	2	2	2,00	.

Tab. 10: beschreibt die Anwendungsdauer eines anderen Tokolytikums in Tagen.

4.2 Explorative Analyse: Hypothesentestungen

4.2.1 t-Test: Gestationsalter bei Aufnahme

In den Jahren 2011 bis 2013 konnte bei 112 Patientinnen die SSW bei Aufnahme bestimmt werden. Von 2014 bis 2016 war dies bei 178 Patientinnen möglich. Im Mittel befanden sich die Patientinnen bei Aufnahme in der Gruppe 1 in der 30.39 SSW und bei Gruppe 2 in der 30.35 SSW (s. Tabelle 11).

	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwerts
2011-2013	112	30.39	2.924	0.276
2014-2016	178	30.35	2.990	0.224

Tab. 11: Gruppenstatistiken des Gestationsalters bei Aufnahme im Vergleich von 2011 – 2013 zu 2014 – 2016

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (95%-CI[-0.659, 0.748]), $t(288) = 0.125$, $p = 0.901$. Im Durchschnitt unterschied sich das Gestationsalter der Schwangeren bei Aufnahme zwischen der Gruppe 1 (2011 – 2013) und der Gruppe 2 (2014 – 2016) um 0.045 Wochen (s. Tabelle 12).

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
									95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Sig.	T	Df	Sig (2-seitig)	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	Unterer Wert	Oberer Wert
SSW bei Aufnahme	Varianzen sind gleich	0.029	0.866	0.125	288	0.901	0.045	0.358	-0.659	0.748
	Varianzen sind nicht gleich			0.125	239.998	0.900	0.045	0.356	-0.656	0.745

Tab. 12: Test bei unabhängigen Stichproben in Bezug auf das Gestationsalter bei Aufnahme

4.2.2 t-Test: Gestationsalter bei Entbindung

Von 2011 bis 2013 konnte in 86 Fällen die SSW bei Entbindung erfasst werden. In den Jahren 2014 bis 2016 war dies bei 134 Patientinnen möglich. In der Gruppe 1 lag der Mittelwert der SSW bei Entbindung bei 37.93 SSW. In der Gruppe 2 haben die Frauen im Mittel in der 36.84 SSW entbunden. (s. Tabelle. 13).

	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwerts
2011 - 2013	86	37.93	3.356	0.362
2014 - 2016	134	36.84	3.953	0.341

Tab. 13: Gruppenstatistiken des Gestationsalters bei Entbindung im Vergleich 2011 – 2013 zu 2014 – 2016

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Gestationsalter bei Entbindung in der Gruppe 1 und der Gruppe 2 festgestellt werden: So haben die Frauen in der Gruppe 2 im Durchschnitt 1.094 Wochen früher entbunden als Frauen in der Gruppe 1 (95%-CI[0.078, 2.111]), $t(218) = 2.213$, $p = 0.035$ (s. Tabelle. 14).

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
									95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Sig.	T	Df	Sig (2-seitig)	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	Unterer Wert	Oberer Wert
SSW bei Entbindung	Varianzen sind gleich	1.502	0.222	2.123	218	0.035	1.094	0.516	0.078	2.111
	Varianzen sind nicht gleich			2.199	201.597	0.029	1.094	0.498	0.113	2.076

Tab. 14: Test bei unabhängigen Stichproben in Bezug auf das Gestationsalter bei Entbindung

Tabelle 15 können die Effektstärken des t-Tests für unabhängige Stichproben entnommen werden. Cohen's $d < 0.5$ gibt dabei an, dass bei dem durchgeführten t-Test ein mittlerer Effekt vorliegt.

		95% Konfidenzintervall			
		Standardisierer	Punktschätzung	Unterer Wert	Oberer Wert
SSW bei Entbindung	Cohen's d	3.732	0.293	0.021	0.565
	Hedges' Korrektur	3.745	0.292	0.021	0.563
	Glass' Delta	3.953	0.277	0.003	0.549

Tab. 15: Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben (SSW bei Entbindung)

4.2.3 t-Test: Zeit zwischen Tokolyse und Partus

In der Gruppe 1 konnte in 85 Fällen der Zeitraum zwischen Beginn der tokolytischen Therapie und dem Partus bestimmt werden. Für die Gruppe 2 war dies in 131 Fällen möglich. Im Mittel betrug diese Zeit in den Jahren 2011 bis 2013 49.598 Tage. Für die Gruppe 2 ergibt sich ein Mittelwert von 42.644 Tagen (s. Tabelle 16).

	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwerts
2011 - 2013	85	49.598	26.3011	2.8528
2014 - 2016	131	42.644	29.2022	2.5514

Tab. 16: Gruppenstatistiken der Zeit zwischen Tokolyse und Partus im Vergleich 2011 – 2013 zu 2014 – 2016

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (95%-CI[-0.7604, 14.6679]), $t(214) = 1.777$, $p = 0.077$. Im Durchschnitt unterschied sich die Zeit zwischen Tokolyse und Partus zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 2 um 6.9537 Tage (s. Tabelle 17).

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Sig.	T	Df	Sig (2-seitig)	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Unterer Wert	Obere r Wert
Zeit zwischen Tokolyse und Partus	Varianzen sind gleich	1.494	0.223	1.777	214	0.077	6.9537	3.9136	-0.7604	14.6679
	Varianzen sind nicht gleich			1.817	192.530	0.071	6,9537	3.8273	-0.5950	14.5025

Tab. 17: Test bei unabhängigen Stichproben in Bezug auf die Zeit zwischen Tokolyse und Partus

4.2.4 Chi-Quadrat-Test: Partusisten® (Fenoterol)

Für die Analyse des Chi-Quadrat-Tests für die Anwendung des Tokolytikums Fenoterol im Gruppenvergleich konnten 289 Fälle berücksichtigt werden. Drei Fälle waren fehlend (s. Tabelle 18).

	Fälle gültig		Fälle fehlend		Fälle gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Fenoterol	289	99.0%	3	1.0%	292	100%

Tab. 18: Verarbeitete Fälle für die Berechnung des Chi-Quadrat-Test des Tokolytikums Fenoterol

Die dem Chi-Quadrat-Test zugrundeliegende Kreuztabelle wird in Tabelle 19 dargestellt. Die zu erwartenden und beobachteten Häufigkeiten weichen dabei nur minimal voneinander ab.

		Fenoterol wurde nicht angewendet	Fenoterol wurde angewendet	Gesamt
2011 - 2013	Anzahl	47	64	111
	Erwartete Anzahl	46.9	64.1	111.0
2014 - 2016	Anzahl	75	103	178
	Erwartete Anzahl	75.1	102.9	178.0
Gesamt	Anzahl	122	167	289
	Erwartete Anzahl	122.0	167.0	289.0

Tab. 19: Kreuztabelle der zu erwartenden und beobachtenden Häufigkeiten in Bezug auf die Anwendung bzw. Nicht-Anwendung von Fenoterol im Gruppenvergleich.

Es wurde ein Chi-Quadrat-Test zwischen der Gruppe 1 (Jahre 2011 – 2013) und der Gruppe 2 (2014 – 2016) und der Anwendung des Tokolytikums Fenoterol durchgeführt. Keine Zelle hat eine erwartete Häufigkeit kleiner als 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 46.9. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, $\chi^2(1) = 0.001$; $p = 0.972$; $\varphi = 0.002$ (s. Tabelle 20 und 21).

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	0.001	1	0.972		
Kontinuitätskorrektur	0.000	1	1.000		
Likelihood-Quotient	0.001	1	0.972		
Exakter Test nach Fisher				1.000	0.534
Zusammenhang linear-mit-linear	0.001	1	0.972		
Anzahl der gültigen Fälle	289				

Tab. 20: Chi-Quadrat-Test für die Anwendung des Tokolytikums Fenoterol

Die Effektstärken für den durchgeführten Chi-Quadrat-Test können Abbildung 21 entnommen werden. Es kann dabei der Phi-Koeffizient (ϕ) verwendet werden, da bei der zugrundeliegenden Analyse dichotome Variablen verwendet wurden. Beim Gruppenvergleich für die Anwendung des Tokolytikums Fenoterol ist $\phi < 0.1$ und der Effekt somit gering.

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	0.002	0.972
	Cramer-V	0.002	0.972
Anzahl der gültigen Fälle		289	

Tab. 21: Symmetrische Maße des Chi-Quadrat-Tests für die Anwendung des Tokolytikums Fenoterol

4.2.5 Chi-Quadrat-Test: Tractotile® (Atosiban)

In die folgende Analyse sind insgesamt 289 Fälle eingeflossen. Drei Fälle waren fehlend. Die Gesamtzahl der Fälle betrug 292 (s. Tabelle 22).

	Fälle gültig		Fälle fehlend		Fälle gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Atosiban	289	99.0%	3	1.0%	292	100%

Tab. 22: Verarbeitete Fälle für die Berechnung des Chi-Quadrat-Tests für die Anwendung des Tokolytikums Atosiban

Tabelle 23 zeigt eine Kreuztabelle, welche die erwarteten und beobachteten Häufigkeiten als Grundlage für die Berechnung des Chi-Quadrat-Tests darstellt. Es zeigt sich, dass die erwartete Anzahl für die Anwendung von Atosiban in der Gruppe 1 sowie für die Nicht-Anwendung in Gruppe 2 deutlich größer ist, als die berechnete. Gegenläufig verhält es sich bei der erwarteten Anzahl der Nicht-Anwendung in Gruppe 1 und der Anwendung in Gruppe 2. Hier wurden deutlich niedrigerer Werte erwartet, als diese dann letztendlich berechnet wurden.

		Atosiban wurde nicht angewendet	Atosiban wurde angewendet	Gesamt
2011 - 2013	Anzahl	98	13	111
	Erwartete Anzahl	94.9	16.1	111.0
2014 - 2016	Anzahl	149	29	178
	Erwartete Anzahl	152.1	25.9	178.0
Gesamt	Anzahl	247	42	289
	Erwartete Anzahl	247.0	42.0	289.0

Tab. 23: Kreuztabelle der zu erwartenden und beobachteten Häufigkeiten in Bezug auf die Anwendung bzw. Nicht-Anwendung von Atosiban

Es wurde ein Chi-Quadrat-Test zwischen der Gruppe 1 (Jahre 2011 – 2013) und der Gruppe 2 (2014 – 2016) und der Anwendung des Tokolytikums Atosiban durchgeführt. Keine Zelle hat eine erwartete Häufigkeit kleiner als 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 16.13. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, $\chi^2(1) = 1.155$; $p = 0.283$; $\varphi = 0.063$ (s. Tabelle 23, 24, 25).

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	1.155	1	0.283		
Kontinuitätskorrektur	0.815	1	0.367		
Likelihood-Quotient	1.183	1	0.277		
Exakter Test nach Fisher				0.308	0.184
Zusammenhang linear-mit-linear	1.151	1	0.283		
Anzahl der gültigen Fälle	289				

Tab. 24: Chi-Quadrat-Test für die Anwendung des Tokolytikums Atosiban

Tabelle 25 gibt die Effektstärken für den durchgeführten Chi-Quadrat-Test an. Da bei der Berechnung dichotome Variablen verwendet wurden, kann der Phi-Koeffizient (φ) zur Interpretation verwendet werden. Im vorliegenden Fall ist $\varphi < 0.1$ und der Effekt somit gering.

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	0.063	0.283
	Cramer-V	0.063	0.283
Anzahl der gültigen Fälle		289	

Tab. 25: Symmetrische Maße des Chi-Quadrat-Tests für die Anwendung des Tokolytikums Atosiban

4.2.6 Chi-Quadrat-Test: Adalat® (Nifedipin)

	Fälle gültig		Fälle fehlend		Fälle gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Nifedipin	289	99.0%	3	1.0%	292	100.0%

Tab. 26: Verarbeitete Fälle für die Berechnung des Chi-Quadrat-Tests für die Anwendung des Tokolytikums Nifedipin

Der Kreuztabelle (Tab. 27) ist zu entnehmen, dass die erwartete Häufigkeit für die Nicht-Anwendung von Nifedipin in der Gruppe 1 deutlich höher lag, als die letztendlich beobachtete. Ebenso verhält es sich bei der Anwendung von Nifedipin in Gruppe 2.

Auch hier lag die erwartete Anzahl deutlich über der beobachteten. Gegenläufig verhält es sich für die Anwendung von Nifedipin in Gruppe 1 bzw. die Nicht-Anwendung des Tokolytikums in Gruppe 2. Die erwartete Häufigkeit lag in diesen Fällen deutlich unter der beobachteten.

		Nifedipin wurde nicht angewendet	Nifedipin wurde angewendet	Gesamt
2011 - 2013	Anzahl	43	68	111
	Erwartete Anzahl	72.6	38.4	111.0
2014 - 2016	Anzahl	146	32	178
	Erwartete Anzahl	116.4	61.6	178.0
Gesamt	Anzahl	189	100	289
	Erwartete Anzahl	189.0	100.0	289.0

Tab. 27: Kreuztabelle der zu erwartenden und beobachteten Häufigkeiten in Bezug auf die Anwendung bzw. Nicht-Anwendung von Nifedipin

Für die Anwendung des Tokolytikums Nifedipin wurde ebenfalls ein Chi-Quadrat-Test zwischen der Gruppe 1 (2011- 2013) und der Gruppe 2 (2014 – 2016) durchgeführt. Auch hier hatte keine Zelle eine erwartete Häufigkeit kleiner als 5. Die minimale Häufigkeit betrug 38.4 (s. Tabelle 27). Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, $\chi^2(1) = 56.602$; $p = < 0.001$; $\phi = - 0.443$ (s. Tabelle 28 und 29).

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	56.602	1	< 0.001		
Kontinuitätskorrektur	54.705	1	< 0.001		
Likelihood-Quotient	56.886	1	<0.001		
Exakter Test nach Fisher				<0.001	<0.001
Zusammenhang linear-mit-linear	56.406	1	<0.001		
Anzahl der gültigen Fälle	289				

Tab. 28: Chi-Quadrat-Test für die Anwendung des Tokolytikums Nifedipin

Tabelle 29 können die Effektstärken für den durchgeführten Chi-Quadrat-Test entnommen werden. Da bei der Berechnung dichotome Variablen verwendet wurden, kann der Phi-Koeffizient (ϕ) zur Interpretation verwendet werden. Im vorliegenden Fall ist $\phi < 0.1$ und der Effekt somit gering.

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	-0.443	< 0.001
	Cramer-V	0.443	< 0.001
Anzahl der gültigen Fälle		289	

Tab. 29: Symmetrische Maße des Chi-Quadrat-Tests für die Anwendung des Tokolytikums Nifedipin

4.2.7 Chi-Quadrat-Test für die Anwendung anderer Tokolytika

Für die Anwendung anderer Tokolytika war die Berechnung eines Chi-Quadrat-Tests nicht möglich, da diese nur in einem Fall verabreicht wurden und somit kein Vergleich zweier Variablen möglich war.

4.2.8 t-Test für die Anwendungsdauer von Partusisten® (Fenoterol)

Für die Berechnung des t-test für die Anwendungsdauer von Fenoterol flossen in die statistische Analyse für die Gruppe 1 61 Fälle und für die Gruppe 2 103 Fälle ein. Die Mittelwerte der Anwendungsdauer unterschieden sich sehr stark. So lag er in der Gruppe 1 bei 17.53 Tagen und in der Gruppe 2 bei zwei Tagen (s. Tabelle 30).

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwerts
Dauer Fenoterol in Tagen	2011 - 2013	61	17.530344	16.8297589	2.1548298
	2014 - 2016	103	1.934546	0.4014797	0.0395590

Tab. 30: Gruppenstatistiken für die Anwendungsdauer von Fenoterol (in Tagen) im Vergleich 2011 – 2013 mit 2014 – 2016

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden (95%-CI[11.28, 19.91]), $t(60.04) = 7.236$, $p < 0.001$. Die Anwendungsdauer des Tokolytikums

Fenoterol unterschied sich im Durchschnitt zwischen den beiden Gruppen um 15.6 Tage. Das bedeutet, dass Fenoterol in den Jahren 2011 bis 2013 im Durchschnitt 15.6 Tage länger gegeben wurde (s. Tabelle 31).

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
									95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Sig.	T	Df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	Unterer Wert	Oberer Wert
Dauer Fenoterol in Tagen	Varianzen sind gleich	228.977	<0.001	9.420	162	<0.001	15.5957986	1.6555579	12.3265423	18.8650550
	Varianzen sind nicht gleich			7.236	60.040	<0.001	15.5957986	2.1551929	11.2848307	19.9067666

Tab. 31: Test bei unabhängigen Stichproben in Bezug auf die Anwendungsdauer von Fenoterol

Tabelle 32 zeigt die Effektstärke des t-Tests für unabhängige Stichproben in Bezug auf die Anwendungsdauer von Fenoterol auf. Es liegt ein hohes Cohen`s d ($d = 1.522$) vor. Somit ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen stark.

		95% Konfidenzintervall			
		Standardisierer	Punktschätzung	Unterer Wert	Oberer Wert
Dauer Fenoterol in Tagen	Cohen`s d	10.2472183	1.522	1.163	1.877
	Hedges` Korrektur	10.2949661	1.515	1.157	1.869
	Glass` Delta	0.4014797	38.846	33.510	44.173

Tab. 32: Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben (Dauer Fenoterol in Tagen)

4.2.9 t-Test für die Anwendungsdauer des Tokolytikums Tractotile® (Atosiban)

In den Jahren 2011 bis 2013 wurde in 11 Fällen das Tokolytikum Atosiban verabreicht. Im Durchschnitt lag die Anwendungsdauer bei 2.35 Tagen. 2014 bis 2016 wurde

Atosiban in 29 Fällen gegeben. Hier betrug die Anwendungszeit im Durchschnitt zwei Tage (s. Tabelle 33).

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwerts
Dauer Atosiban in Tagen	2011 - 2013	11	2.34845	1.155693	0.348455
	2014 - 2016	29	1.96379	0.408972	0.075944

Tab. 33: Gruppenstatistiken für die Anwendungsdauer von Atosiban (in Tagen) im Vergleich Gruppe 1 (2011 – 2013) mit Gruppe 2 (2014 – 2016)

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte nicht berechnet werden (95%-CI[-0.4006, 1.1699]) $t(10.964) = 1.079$, $p = 0.304$. Die Differenz in der Anwendungsdauer betrug für das Tokolytikum Atosiban im Durchschnitt 0.38 Tage (s. Tabelle 34).

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
									95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Sig.	T	Df	Sig (2-seitig)	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	Unterer Wert	Oberer Wert
Dauer Atosiban in Tagen	Varianzen sind gleich	5.725	0.022	1.577	38	0.123	0.384661	0.243980	-0.109251	0.878574
	Varianzen sind nicht gleich			1.079	10.964	0.304	0.384661	0.356634	-0.400602	1.169925

Tab. 34: Test bei unabhängigen Stichproben in Bezug auf die Anwendungsdauer des Tokolytikums Atosiban

4.2.10 t-Test für die Anwendungsdauer des Tokolytikums Adalat® (Nifedipin)

Um einen Vergleich in der Anwendungsdauer des Tokolytikums Nifedipin statistisch zu berechnen wurde auch hier ein t-Test durchgeführt. In den Jahren 2011 bis 2013 wurde das Tokolytikum bei 53 Patientinnen im Durchschnitt 19.07 Tage gegeben. 2014

bis 2016 wurden 31 Fälle ermittelt mit einer durchschnittlichen Anwendungsdauer von 2.43 Tagen (s. Tabelle 35).

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwerts
Dauer Nifedipin in Tagen	2011 – 2013	53	19.075	16.4081	2.2538
	2014 – 2016	31	2.435	1.1011	0.1978

Tab. 35: Gruppenstatistiken für die Anwendungsdauer des Tokolytikums Nifedipin (in Tagen) im Vergleich 2011 – 2013 zu 2014 – 2016

Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied (95%-CI[12.10, 21.18]) $t(52.798) = 7.355$, $p < 0.001$. Im Durchschnitt wurde Nifedipin somit in der Gruppe 2 16.64 Tage kürzer angewendet als in der Gruppe 1 (s. Tabelle 36).

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Sig.	T	Df	Sig (2-seitig)	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere Wert	Obere Wert
Dauer Nifedipin in Tagen	Varianzen sind gleich	51.998	< 0.001	5.625	82	< 0.001	16.6400	2.9583	10.7551	22.5249
	Varianzen sind nicht gleich			7.355	52.798	< 0.001	16.6400	2.2625	12.1016	21.1784

Tab. 36: Test bei unabhängigen Stichproben in Bezug auf die Anwendungsdauer des Tokolytikums Nifedipin

Die Effektstärke für unabhängige Stichproben in Bezug auf die Anwendungsdauer von Nifedipin ist stark. Dies lässt sich durch das hohe Cohens`d ($d = 1.272$) aufzeigen. Für die Anwendungsdauer von Nifedipin zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, welcher zudem einen starken Effekt hat (s. Tabelle 37).

				95% Konfidenzintervall	
		Standardisierer	Punktschätzung	Unterer Wert	Oberer Wert
Dauer Nifedipin in Tagen	Cohen`s d	13.0833	1.272	0.785	1.752
	Hedges` Korrektur	13.2045	1.260	0.777	1.736
	Glass`Delta	1.1011	15.112	11.279	18.936

Tab. 37: Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben (Dauer Nifedipin in Tagen)

4.2.11 t-Test für die Anwendungsdauer anderer Tokolytika

Für die Anwendungsdauer anderer Tokolytika war die Berechnung eines t-Tests nicht möglich. Andere Tokolytika wurden nur in einem Fall verabreicht, womit kein Vergleich möglich war.

4.2.12 Korrelationen

4.2.12.1 Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Fenoterol und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus

In der Gruppe 1 zeigte sich, dass die Anwendungsdauer von Fenoterol und die Zeit zwischen Tokolyse und Partus statistisch signifikant miteinander korrelieren, $r = 0.472$, $p < 0.001$, $n = 49$. Dies bedeutet, dass je länger das Tokolytikum verabreicht wurde, desto länger auch die Zeit zwischen Tokolyse und Partus war. Allerdings ist zu beachten, dass es sich nach Cohen (1992) um einen mittleren Effekt handelte (s. Tabelle 38).

		Zeit zwischen Tokolyse und Partus	Dauer Fenoterol
Zeit zwischen Tokolyse und Partus	Pearson-Korrelation	1	0.472**
Dauer Fenoterol	Pearson-Korrelation	0.472**	1

****.** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (2-seitig) signifikant.

***** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 38: Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Fenoterol und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus in der Gruppe 1 (2011 – 2013)

Anders verhielt es sich in der Gruppe 2. Hier konnte keine statistisch signifikante Korrelation ($p = 0.006$) zwischen der Anwendungsdauer von Fenoterol und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus nachgewiesen werden (s. Tabelle 39).

		Zeit zwischen Tokolyse und Partus	Dauer Fenoterol
Zeit zwischen Tokolyse und Partus	Pearson-Korrelation	1	0.314**
Dauer Fenoterol	Pearson-Korrelation	0.314**	1

****.** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (2-seitig) signifikant.

*****. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 39: Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Fenoterol und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus in der Gruppe 2 (2014 – 2016)

4.2.12.2 Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Atosiban und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus

In den Jahren 2011 bis 2013 konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Atosiban und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus ($p = 0.983$) nachgewiesen werden (s. Tabelle 40).

		Zeit zwischen Tokolyse und Partus	Dauer Atosiban
Zeit zwischen Tokolyse und Partus	Pearson-Korrelation	1	0.008
Dauer Atosiban	Pearson-Korrelation	0.008	1

****.** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (2-seitig) signifikant.

*****. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 40: Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Atosiban und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus in der Gruppe 1

Auch in der Gruppe 2 konnte für das Tokolytikum Atosiban keine statistisch signifikante Korrelation ($p = 0.140$) zwischen der Anwendungsdauer und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus berechnet werden (s. Tabelle 41).

		Zeit zwischen Tokolyse und Partus	Dauer Atosiban
Zeit zwischen Tokolyse und Partus	Pearson-Korrelation	1	0.325
Dauer Atosiban	Pearson-Korrelation	0.325	1

****.** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (2-seitig) signifikant.

*****. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 41: Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Atosiban und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus in der Gruppe 2

4.2.12.3 Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Nifedipin und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwendungsdauer von Nifedipin und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus ($p = 0.001$) für die Jahre 2011 bis 2013. Je länger hier das Tokolytikum Nifedipin verabreicht wurde, desto länger dauerte die Zeit zwischen Tokolyse und Partus. Auch hier zeigte sich allerdings nur eine mittlere Effektstärke ($r = 0.474$) nach Cohen (1992) (s. Tabelle 42).

		Zeit zwischen Tokolyse und Partus	Dauer Nifedipin
Zeit zwischen Tokolyse und Partus	Pearson-Korrelation	1	0.474**
Dauer Nifedipin	Pearson-Korrelation	0.474**	1

****.** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (2-seitig) signifikant.

*****. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 42: Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Nifedipin und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus in der Gruppe 1

Für die Jahre 2014 bis 2016 konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwendungsdauer von Nifedipin und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus aufgezeigt werden, $p = 0.164$ (s. Tabelle 43).

		Zeit zwischen Tokolyse und Partus	Dauer Nifedipin
Zeit zwischen Tokolyse und Partus	Pearson-Korrelation	1	- 0.287
Dauer Nifedipin	Pearson-Korrelation	- 0.287	1

****.** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (2-seitig) signifikant.

*****. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 43: Korrelation zwischen der Anwendungsdauer von Nifedipin und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus in der Gruppe 2

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Zentrale Frage der vorliegenden Arbeit ist die Veränderung der Tokolyse-dauer in Bezug auf die Schwangerschaftsprolongation. Dafür sind in der explorativen Statistik - wie bereits beschrieben - zwei Gruppen gebildet und die Jahre 2011 bis 2013 mit den Jahren 2014 bis 2016 verglichen worden. Hintergrund dazu ist die Anpassung der tokolytischen Behandlung bei drohender Frühgeburt in der Klinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz, die 2014 vorgenommen wurde. Während bis 2013 die Dauertokolyse in Form einer Bolustokolyse angewendet wurde, erfolgte ab 2014 die Anwendung einer Tokolyse nur noch für 48 Stunden im Rahmen der RDS-Prophylaxe.

Zunächst ist es von Bedeutung herauszufinden, inwieweit sich die Anwendungsdauer der einzelnen Tokolytika in beiden Gruppen unterscheidet. Hier kann für die Tokolytika Partusisten® (Fenoterol) und Adalat® (Nifedipin) ein klarer Unterschied aufgezeigt werden: Während in der Gruppe 1 die durchschnittliche Anwendungsdauer 17.53 Tage für Fenoterol und 19.075 Tage für Nifedipin entspricht, wird dies ab 2014 auf maximal 48 Stunden im Rahmen der Lungenprophylaxe gesenkt. Dies spiegelt sich auch in den signifikanten Berechnungen dieser Arbeit: Der Unterschied zwischen beiden Gruppen für Fenoterol beträgt 15.6 Tage, für Nifedipin sind es 16.64 Tage. Für das Tokolytikum Tractotile® (Atosiban) ist der Unterschied nicht klar abzugrenzen. Die Anwendungsdauer zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 2 unterscheidet sich um 0.38 Tage. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Atosiban seit seiner Markteinführung einen Zulassungsbereich von 48 Stunden aufweist (DGGG 2019).

Für die Beantwortung der Frage, inwieweit sich diese Veränderungen in der Anwendungsdauer auch auf die Schwangerschaftsprolongation auswirken, sind vor allem die Parameter Gestationsalter bei Entbindung und die Zeit zwischen Tokolysebeginn und Partus bedeutend.

Für Ersteren kann aus den hier ermittelten Daten ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ermittelt werden: In der Gruppe 1 entbinden die Patientinnen durchschnittlich nach 37.93 Wochen. Patientinnen der Gruppe 2 entbinden im Schnitt nach 36.84 Wochen. Damit erfolgt die Geburt bei Patientinnen in der Gruppe 1 eine Woche später. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0.035$).

Der Parameter „Zeit zwischen Tokolyse und Partus“ unterscheidet sich ebenfalls, allerdings ist der Unterschied von 7 Tagen in diesem Fall nicht signifikant. Hier liegt der Durchschnitt in der Gruppe 1 bei 49.6 Tagen und in der Gruppe 2 bei 42.6 Tagen. Die Verlängerung der Schwangerschaftsdauer lässt sich auch durch die berechnete Korrelation für das Tokolytikum Partusisten® und das Tokolytikum Adalat® in Bezug auf die Zeit zwischen Tokolyse und Partus in der Gruppe 1 darstellen. Hier kann aufgezeigt werden, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen besteht. Dies bedeutet: Je länger das Tokolytikum Partusisten® bzw. Adalat® in der Zeit zwischen 2011 bis 2013 verabreicht wurde, desto länger war die Zeit zwischen Tokolyse und Partus. Allerdings ist dabei zu beachten, dass es sich um geringe Effektgrößen bei den berechneten Korrelationen handelt (Partusisten® Gruppe 1: $r = 0.472$; Adalat® Gruppe 1: $r = 0.474$), womit die klinische Bedeutung des Zusammenhangs in Frage gestellt werden kann.

5.1.1 Die Rolle der Tokolytika

In einer Metaanalyse von Haas et al. 2009 wurden 58 kontrollierte, randomisierte Studien in Bezug auf Plazebo versus Tokolytikum miteinander verglichen. Hier zeigte sich, dass eine medikamentöse Wehenhemmung zur Verlängerung der Schwangerschaft führt (Haas, Imperiale et al. 2009). Der Mittelwert der Zeit zwischen Tokolyse und Partus liegt in dieser Arbeit bei 45 Tagen. Somit kann ebenfalls aufgezeigt werden, dass die hier untersuchten tokolytischen Medikamente einen schwangerschaftsverlängernden Effekt haben.

5.1.1.1 Nifedipin als Tokolytikum

In dem in dieser Arbeit untersuchten Patientinnenkollektiv wurde das Tokolytikum Nifedipin (Adalat®) insgesamt in 100 Fällen (34.2%) angewendet (s. Tabelle 7). Dabei konnte die genaue Anwendungsdauer in 84 Fällen ermittelt werden. Diese lag im Mittel bei 12.9 Tagen, wobei das Minimum bei einem Tag und das Maximum bei 60 Tagen lag (s. Tabelle 8). Zudem konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anwendungsdauer von Nifedipin zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (95%-CI[12.10, 21.18]) $t(52.798) = 7.355$, $p < 0.001$. Im Durchschnitt wurde Nifedipin somit in der Gruppe 2 16.64 Tage kürzer angewendet als in der Gruppe 1 (s. Tabelle 36).

Ein systematisches Review von Haas et al. 2012 zeigte unter Einschluss von 95 randomisierten, kontrollierten Studien auf, dass unter anderem Nifedipin das wirksamste Tokolytikum in Bezug auf eine 48-stündige Schwangerschaftsverlängerung war (Haas, Caldwell et al. 2012). Im Rahmen der explorativen Statistik dieser Arbeit kann mit der Korrelation zwischen Adalat und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, wodurch diese These untermauert wird.

Ein weiteres Review aus dem Jahr 2013 durch Gaunekar et al. beschreibt, dass Nifedipin im Placebovergleich die Schwangerschaft durchschnittlich um 5.4 Tage verlängern kann, wobei die Frühgeburtenrate jedoch nicht signifikant vermindert wird (Naik Gaunekar, Raman et al. 2013). Eine Metaanalyse von 2016 durch van Vliet, Dijkema et al. kommt hingegen zu dem Ergebnis, dass Nifedipin im Vergleich mit einem Placebo zu keiner signifikanten Schwangerschaftsverlängerung führt (van Vliet, Dijkema et al. 2016). Auch Roos, Spaanderman et al. können 2013 aufzeigen, dass eine Nifedipin-Dauertokolyse nicht zu einer signifikanten Verbesserung der perinatalen Morbidität führt (Roos, Spaanderman et al. 2013). Der Effekt einer solchen Tokolyse ist also als fraglich anzusehen.

Dennoch bietet die Tokolyse mit Nifedipin auch Vorteile: Laas et al. kommen 2012 zu dem Ergebnis, dass die orale Anwendung von Nifedipin als Tokolyse sowohl zu einer vereinfachten Durchführung der Tokolyse als auch zu verkürzten hospitalen Liegezeiten der Patientinnen führt, ohne dabei das Risiko einer Frühgeburt weiter zu erhöhen (Laas, Deis et al. 2012).

5.1.1.2 Fenoterol als Tokolytikum

Fenoterol wurde im untersuchten Zeitraum bei 167 Patientinnen angewendet (57.2%) (s. Tabelle 3). Dabei konnte in 164 Fällen die Anwendungsdauer bestimmt werden. Das Minimum lag dabei bei 0.0416 Tagen, das Maximum bei 67 Tagen. Im Mittel wurde Fenoterol für 7.73 Tage angewendet (s. Tabelle 4). Im Gruppenvergleich zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (95%-CI[11.28, 19.91]), $t(60.04) = 7.236$, $p < 0.001$. Die Anwendungsdauer des Tokolytikums unterscheidet sich im Durchschnitt zwischen den beiden Gruppen um 15.6 Tage. Das bedeutet, dass Fenoterol in den Jahren 2011 bis 2013 im Durchschnitt 15.6 Tage länger gegeben wurde (s. Tabelle 31).

Die DGGG kommt in Bezug auf Betasympathomimetika in ihrer Leitlinie von 2019 zu der konsensbasierten Entscheidung (Konsensbasierte Empfehlung 6.E20, S. 114-115), dass diese „aufgrund der im Vergleich zu anderen Tokolytika signifikant höheren Rate maternaler Nebenwirkungen [...] nicht mehr zur Tokolyse eingesetzt werden [sollten]“ (DGGG 2019). Diese Entscheidung beruht auf den hohen Nebenwirkungen, die eine Betasympathomimetika-Tokolyse mit sich bringt. Hier kann exemplarisch eine Arbeit von Hösli et al. aus dem Jahr 2014 aufgeführt werden, in welcher dargestellt wird, dass der Einsatz von Betasympathomimetika mit einer hohen Inzidenz an Komplikationen einhergeht: Palpitationen, Tremor, Kopfschmerzen und Brustschmerz (Hösli, Sperschneider et al. 2014). Besonders hervorzuheben ist die Gefahr für die Ausbildung eines Lungenödems im Zusammenhang mit Betasympathomimetika, Glucocorticoiden und intensiver i.v.-Flüssigkeitszufuhr (Hösli, Sperschneider et al. 2014). Auch seitens der WHO wird sich daher klar für den Einsatz einer Nifedipin-Tokolyse und gegen eine Betasympathomimetika-Tokolyse ausgesprochen (Vogel, Oladapo et al. 2015).

Dennoch wird auch seitens der DGGG aufgezeigt, dass die Bolustokolyse in Deutschland immer noch gebräuchlich ist. Auch diese Aussage kann durch die erhobenen Daten bestätigt werden: Von 2014 bis 2016 wurde in 103 Fällen Fenoterol verabreicht, womit dieses im Vergleich mit Atosiban (n = 29) und Nifedipin (n = 31) das am häufigsten verwendete Tokolytikum darstellt. Diese Arbeit zielt allerdings nicht darauf ab das Nebenwirkungsprofil zu ermitteln, wodurch diesbezüglich durch die hier ermittelten Daten keine Aussage getroffen werden kann.

5.1.1.3 Atosiban als Tokolytikum

Atosiban wurde anhand der vorliegenden Daten in 42 Fällen angewendet (14.4%) (s. Tabelle 5). Die Anwendungsdauer konnte dabei in 40 Fällen bestimmt werden. Im Durchschnitt wurde das Tokolytikum für einen Zeitraum von zwei Tagen verabreicht. Das Minimum lag dabei bei 0.075 Tagen und das Maximum bei 5.833 Tagen (s. Tabelle 6). Im Vergleich zwischen beiden Gruppen, wurde Atosiban in den Jahren 2011 – 2013 im Durchschnitt für 2.45 Tage verabreicht, in den Jahren 2014 – 2016 lag der Mittelwert bei 2 Tagen (s. Tabelle 33). Ein signifikanter Unterschied kann somit nicht zwischen beiden Gruppen berechnet werden (95%-CI[-0.4006, 1.1699]) $t(10.964) = 1.079$, $p = 0.304$. Die Differenz in der Anwendungsdauer betrug für das Tokolytikum Atosiban im Durchschnitt 0.38 Tage (s. Tabelle 34).

Für Atosiban (Tractotile®) gilt ein vergleichsweise geringes Nebenwirkungsprofil (de Heus, Mol et al. 2009). Eine klinische Studie von van Vliet et al. 2016 konnte im direkten Vergleich zu Nifedipin aufzeigen, dass kein signifikanter Unterschied im fetalen Outcome zwischen beiden Medikamenten besteht (van Vliet, Nijman et al. 2016). Ein systematisches Review von Wex, Connolly et al. aus dem Jahr 2009 beschreibt anhand von sechs untersuchten klinischen Studien, inwieweit sich die Anwendungen von Atosiban und Betasympathomimetika an deutschen Krankenhäusern unterscheiden (Wex, Connolly et al. 2009). Die Autoren konnten dabei aufzeigen, dass beide Medikamente einen ähnlichen tokolytischen Effekt aufweisen. Im direkten Vergleich wird jedoch deutlich, dass Atosiban ein deutlich geringeres Auftreten von Nebenwirkungen wie Tachykardie, Palpitationen, Erbrechen, Kopfschmerz, Hyperglykämie, Tremor, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Hypokalziämie und fetaler Tachykardie aufweist (Wex, Connolly et al. 2009). In einer wirtschaftlichen Analyse der Autoren wurde zudem deutlich, dass Einsparungen durch die Anwendung von Atosiban erreicht werden konnten (105 EUR bei 48 stündiger Anwendung). Die reduzierten Kosten resultieren aus den vergleichsweise geringen Nebenwirkungen von Atosiban (Wex, Connolly et al. 2009).

Das National Institute for Health and Care Excellence publizierte am 20.11.2015 eine Leitlinie, in welcher klar formuliert wurde, dass Oxytocinrezeptorantagonisten bei Kontraindikationen für Nifedipin zu verabreichen seien (Guideline 2015). Einen Nachteil stellen hier wiederum die höheren Kosten des Medikaments im Vergleich zu Nifedipin dar. Dies wurde im Rahmen der APOSTEL III Studie durch Nijman, van Baaren et al. aufgezeigt (Nijman, van Baaren et al. 2019). Die Kosten in der Nifedipin-Gruppe lagen bei 34,8 EUR im Vergleich zu 43,4 EUR in der Atosiban-Gruppe. Die höheren Kosten entstanden dabei vor allem durch eine höhere Behandlungsrate der Frühgeborenen aus der Atosiban-Gruppe auf Intensivstationen (Nijman, van Baaren et al. 2019).

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich Tractotile® allerdings nicht als eines der First-Line Tokolytika. Wie bereits zuvor erwähnt, wurde es in der Gruppe 1 in 11 Fällen angewendet, in der Gruppe 2 in 29 Fällen (vergleiche Partusisten® 2011 – 2013 63 Anwendungen und 2014 – 2016 103 Anwendungen). Dies lässt sich durch die nach wie vor in Deutschland verbreitete Bolustokolyse, sowie die geringeren Therapiekosten mit Fenoterol begründen. Die Indikationen für eine Tokolyse mit

Atosiban ergeben sich daher v.a. durch die Kontraindikationen von Fenoterol: maternale kardiovaskuläre oder metabolische Vorerkrankungen (DGGG 2019).

5.1.2 Resümee der klinischen Anwendung der untersuchten Tokolytika

Zusammenfassend kann die Studienlage für den Einsatz der in dieser Arbeit untersuchten Tokolytika wie folgt dargestellt werden:

- International gilt die Empfehlung auf den Einsatz von Betasympathomimetika zu verzichten (RCOG 2011). In Deutschland hat Partusisten® eine Zulassung als Tokolytikum für den Einsatz von 48 Stunden (DGGG 2019).
- Oxytocinrezeptorantagonisten wie Atosiban weisen im Vergleich zur Dauertokolyse mit Betasympathomimetika ein deutlich geringeres Komplikationsrisiko auf und sparen dadurch erhebliche Kosten ein. Im Vergleich von Atosiban zur Bolustokolyse ist die Kosteneinsparung durch eine Reduzierung der Nebenwirkungen deutlich geringer (Wex, Connolly et al. 2009). Calciumkanalblocker wie Nifedipin weisen verglichen mit Oxytocinrezeptorantagonisten jedoch höhere Kosten durch häufigere Behandlungen der Frühchen auf fetalen Intensivstationen auf (Nijman, van Baaren et al. 2019).
- Calciumkanalblocker wie Nifedipin konnten die Schwangerschaft im Placebovergleich signifikant verlängern (Naik Gaunekar, Raman et al. 2013). Sie sind zudem kostensparend und durch eine orale Anwendung einfach in der Anwendung (Laas, Deis et al. 2012). Dennoch muss an diesem Punkt betont werden, dass die Studienlage zum Teil sehr konträre Ergebnisse aufwirft und eine Entscheidung, welches Tokolytikum angewendet werden sollte, immer noch auf dem Einzelfall beruht.

5.2 Diskussion der klinischen Bedeutung und Studienlage

In der Leitlinie von 2019 der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie der Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe wurde im Rahmen einer konsensbasierten Empfehlung (Expertenkonsens, Konsensusstärke +++) festgelegt, dass eine Tokolyse nur noch „mit dem Ziel, die Schwangerschaft um 48 Stunden zu verlängern, durchgeführt werden soll“ ((DGGG 2019), 6.E18, S.110.). In Bezug auf die Dauertokolyse kommt die DGGG in ihrer Leitlinie in der konsensbasierten Empfehlung

6.E24 (Expertenkonsens, Konsensusstärke +++) zudem zu der Aussage, dass eine „Dauer- oder Erhaltungstokolyse (mehrheitlich definiert als Tokolyse > 48 Std.) nach derzeitigem Kenntnisstand zur Senkung der Frühgeburtenrate sowie der neonatalen Morbidität und Mortalität nicht eingesetzt werden [soll.]“ ((DGGG 2019),6.E24, S.119). Dieses Vorgehen kann durch die in dieser Arbeit ermittelten Daten zunächst nur eingeschränkt bestätigt werden. Es konnte aufgezeigt werden, dass eine längere Anwendung eines Tokolytikums einen statistisch signifikanten Unterschied in der Schwangerschaftsprolongation bedeutet.

Eine Diskussion der aktuellen Studienlage soll im Folgenden näher erläutern, in wie weit das von der DGGG praktizierte Vorgehen dennoch durch die in dieser Arbeit ermittelten Daten bestärkt werden kann.

5.2.1 Bewertung der Daten

Unsere Daten konnten zeigen, dass die Langzeittokolyse durchaus in der Lage ist, eine Schwangerschaft zu prolongieren. Vor allem eine Fenoteroltokolyse erweist sich als sehr effektiv. Allerdings sind die Nebenwirkungen einer Langzeittokolyse nicht zu vernachlässigen. Diese wurden bereits eingehend dargestellt. Ein weiteres Argument gegen den Einsatz einer Langzeittokolyse ist der lange stationäre Aufenthalt, mit all den Risiken, die ein Klinikaufenthalt mit sich bringt. Eine Langzeittokolyse mit Fenoterol wird über einen Infusomat verabreicht, wodurch die Patientin über den Zeitraum der Therapie ans Bett und auch an das Krankenhaus gebunden ist. Das eigentliche Argument gegen die Durchführung einer Langzeittokolyse ist jedoch das fetale Outcome. Wichtig für die fetale Entwicklung ist die RDS Prophylaxe, die Dauer der Tokolyse beeinflusst das fetale Outcome nicht. Die Wirksamkeit der RDS-Prophylaxe in der Reduzierung perinataler und neonataler Morbidität und Mortalität und ihre Bedeutung in der Behandlung der drohenden Frühgeburt konnte in einem systematischen Review von Roberts et al. im Jahre 2017 dargestellt werden (Roberts, Brown et al. 2017). In Bezug auf die tokolytische Behandlung kann für das Tokolytikum Fenoterol die Studie von Dodd et al. aus dem Jahr 2012 herangezogen werden. Die Autoren konnten hier aufzeigen, dass orale Betasympathomimetika keinen Einfluss auf die perinatale Mortalität und Morbidität haben. Im Rahmen eines roten Handbriefes wurde 2013 die orale und rektale Anwendung von schnellwirksamen Betasympathomimetika zur geburtshilflichen Indikation gestrichen sowie die parenterale Anwendung auf 48 Stunden begrenzt (BfArM 2013). Für eine

Langzeitanwendung mit Calciumkanalblockern kann exemplarisch die Studie von van Vliet et al. aus dem Jahr 2016 genannt werden, in welcher ebenfalls deutlich wird, dass eine Dauertokolyse keinen Einfluss auf das perinatale Outcome hat (van Vliet, Dijkema et al. 2016). Das ebenfalls in dieser Arbeit untersuchte Tokolytikum Atosiban hat seit seiner Markteinführung nur eine Zulassung im Rahmen einer 48-stündigen Behandlung (DGGG 2019). Somit wird deutlich, dass die Dauer der tokolytischen Behandlung für das fetale Outcome weitaus unbedeutender ist als die Durchführung der Lungenreifeinduktion. Nur für letztere konnten statistisch signifikante Ergebnisse in Bezug auf ein verbessertes fetales Outcome ermittelt werden.

Die Ergebnisse der in dieser Arbeit durchgeführten Studie können also kritisch hinterfragt werden. War es gut das Therapiekonzept umzustellen? Welche Vorteile hat die Veränderung in der Anwendungsdauer der Tokolyse erreicht?

Zusammenfassend werden die wichtigsten Argumente noch einmal aufgeführt:

1. Eine Verlängerung der Anwendungsdauer der Tokolyse bedeutet meistens auch eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts. Somit sind betroffene Patientinnen für eine deutlich längere Zeit von ihren Familien getrennt. Liu et al. beschreiben dazu 2021 in ihrer Studie, dass schwangere Frauen einfach durch physische, mentale oder umgebende Veränderungen beeinflussbar sind, welche eine depressive Verstimmung auslösen können. Die Autoren konnten zudem einen Zusammenhang zwischen intravenöser Verabreichung eines Tokolytikums (Ritodrin) und der Entwicklung postpartaler Depressionen erarbeiten (Liu, Liu et al. 2021).
2. Auch aus ökonomischer Sicht stellt sich das neue Therapiekonzept (Tokolyse im Rahmen der RDS-Prophylaxe) als Kosten-Nutzen-günstig dar (Sebastian, Bykersma et al. 2022).
3. Wie bereits beschrieben sind die maternalen wie fetalen Nebenwirkungen der Dauertokolyse erheblich. Seitens der DGGG werden diese als so erheblich angesehen, dass eine Verlängerung der Tokolyse nicht gerechtfertigt ist (DGGG 2019).
4. Die Anwendung einer Dauertokolyse zeigt keine signifikante Verlängerung der Schwangerschaftsprolongation. Laut Leitlinie der DGGG „gibt es (bisher) kein Tokolytikum, das in der Langzeitanwendung im Vergleich zu Plazebo die Rate

an Frühgeburten und die neonatale Morbidität/Mortalität signifikant senkt“ ((DGGG 2019), S.119).

5. Das eigentliche Ziel der Schwangerschaftsprolongation besteht in der Verbesserung des kindlichen Outcomes. Dieses ist jedoch von der Anwendungsdauer der Tokolyse unabhängig. Die fehlende Auswirkung auf perinatale Morbidität und Mortalität konnte durch zahlreiche Studien aufgezeigt werden (s. 2.6). Exemplarisch kann hierzu die Studie von James G. Thornton 2005 herangezogen werden. Hier wird dargestellt, dass eine Erhaltungstokolyse nicht zu einer statistisch relevanten Verlängerungen der Schwangerschaft geführt hat oder das Auftreten relevanter Komplikationen bei Frühgeborenen verhindert werden konnte (Thornton 2005).

Bezieht man nun die oben genannten Punkte in die Bewertung der erhobenen Daten ein, so erscheint eine Umstellung des Therapieregimes trotz der hier ermittelten Ergebnisse als gerechtfertigt. Solange das kindliche Outcome unbeeinflusst bleibt, scheint es nicht angemessen eine tokolytische Behandlung mit all ihren Nebenwirkungen über den Zeitraum von 48 Stunden hinaus zu verlängern.

Durch Veränderung in der Anwendungsdauer lassen sich zudem auch einige Vorteile herausarbeiten: Patientinnen haben nun einen kürzeren Krankenhausaufenthalt und sind potentiellen Nebenwirkungen der tokolytischen Behandlung in geringerem Maße ausgesetzt.

5.3 Kritik und Ausblick

Wie durch die DGGG formuliert, ist die Datenlage bezüglich tokolytischer Behandlungen sehr unübersichtlich. Viele Studien weisen zu heterogene Einschlusskriterien auf. Auch in der vorliegenden Arbeit wird eine Verzerrung durch Risikoschwangerschaften mit Mehrlingen und Frauen in höherem Alter deutlich. Es wurden keine klaren Kohorten mit mehreren Einschlusskriterien gebildet, sondern ein Einschluss erfolgte singular anhand der Diagnose „vorzeitige Wehentätigkeit“.

Darüber hinaus ist die retrospektive Analyse generell kritisch zu betrachten. Denn diese ist in ihrer Signifikanz und klinischen Aussagekraft im Vergleich zu prospektiven Studien oder Metaanalysen unterlegen.

Zudem kann angemerkt werden, dass die Studienlage zum Thema Tokolyse bereits umfangreich ist. Diese Datenerhebung konnte statistisch signifikante Ergebnisse beisteuern, welche gegenteilige Hypothesen begründen könnten.

Dennoch zeigt die vorliegende Arbeit und die in diesem Zusammenhang durchgeführte Literaturrecherche auf, dass das bereits praktizierte Vorgehen, welches von der DGGG in Form einer Leitlinie vorgegeben wird, sowohl durch die erhobenen Daten an der Universitätsmedizin Mainz als auch durch die Daten vorangegangener Studien bestärkt werden kann. Sicherlich kann dies auch als klinisch relevant vermerkt werden. Somit stellt die vorliegende Arbeit keine klinische Innovation dar. Sie untermauert aber das bereits etablierte Vorgehen und bestärkt somit die medizinische Praxis.

6. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, ob eine Verkürzung der tokolytischen Therapie bei Frühgeburtsbestrebungen bei vorzeitiger Wehentätigkeit zu einer signifikanten Verkürzung der Schwangerschaft führt. Dafür wurden die Daten von 292 Patientinnen untersucht, die in der Zeit von 2011 bis 2016 an der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mainz mit vorzeitiger Wehentätigkeit behandelt wurden.

Wichtige Parameter der statistischen Erhebung waren das Gestationsalter bei Aufnahme und Entbindung, die Zeit zwischen Tokolyse und Partus sowie die verabreichten Tokolytika und ihre jeweilige Anwendungsdauer. Als weitere Einflussfaktoren wurden das Alter der Patientinnen, die Parität und eine mögliche Kinderwunschbehandlung ausgewertet. Die Datenerhebung erfolgte in einer Exceltabelle. Zur Gewinnung der Daten wurde auf das von der Unimedizin Mainz verwendete Datenprogramm SAP® und das in der Frauenklinik verwendete Kim-Programm® zurückgegriffen. Zudem erfolgte auch eine Akteneinsicht im Archiv der Mainzer Frauenklinik. Anschließend wurde die Exceltabelle für das statistische Auswertungsprogramm SPSS® überarbeitet.

Für die statistischen Analyse erfolgte zunächst eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse anhand von Mittelwerten, Maxima, Minima und Standardabweichungen. Die Ergebnisse konnten tabellarisch dargestellt werden.

Der explorative Teil der Statistik bestand aus einem Gruppenvergleich. Die Jahre 2011 bis 2013 wurden als Gruppe 1 zusammengefasst, die Jahre 2014 bis 2016 als Gruppe 2. Dadurch konnte verglichen werden, inwieweit sich die Verkürzung der Anwendung tokolytischer Medikamente auf die Schwangerschaftslänge auswirkt. Hierzu wurde ein Gruppenvergleich für die Parameter Gestationsalter bei Aufnahme, Gestationsalter bei Entbindung, Zeit zwischen Tokolyse und Partus sowie jeweils für die einzelnen Tokolytika und ihre jeweilige Anwendungsdauer, vorgenommen. Statistisch wurden dabei t-Tests und Chi-Quadrat-Tests verwendet. Es erfolgte zudem die Berechnung einer Pearson-Korrelation für den Zusammenhang zwischen der Anwendungsdauer der Tokolytika und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus.

In den Jahren 2011 bis 2013 war die Anwendungsdauer tokolytischer Medikamente noch sehr variabel. Hier lag die durchschnittliche Verabreichungsdauer bei Partusisten® (Fenoterol) bei 17.53 Tagen, für das Tokolytikum Tractotile® (Atosiban) ergab sich auch hier eine durchschnittliche Anwendungsdauer von 2.34 Tagen und für Adalat® (Nifedipin) errechnete sich eine durchschnittliche Verabreichung von 19.075 Tagen. Ab 2014 hingegen zeigte sich die klare Abwendung von der Dauertokolyse: Die durchschnittliche Anwendungsdauer lag nun bei 1.93 Tage für Partusisten®, 1.96 Tage für Tractotile® und 2.43 Tage für Adalat®.

Des Weiteren wurde deutlich, dass sich das Gestationsalter bei Entbindung in beiden Gruppen signifikant voneinander unterschied. Die durchschnittliche SSW bei Entbindung lag in der Gruppe 1 bei 37.93 SSW und in der Gruppe 2 bei 36.84 SSW. Somit konnte dargestellt werden, dass eine Verlängerung der Anwendungsdauer mit einer Verlängerung der Schwangerschaft einhergeht. Zudem zeigte sich eine Verlängerung im Prolongationszeitraum zwischen Tokolysebeginn und Partus von 7 Tagen in der Gruppe 1. Dieses Ergebnis war allerdings statistisch nicht signifikant.

Ein aussagekräftiges Ergebnis brachte zudem die Pearson-Korrelation für die Tokolytika Partusisten® und Adalat® in der Gruppe 1. Sie ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Anwendungsdauer und der Zeit zwischen Tokolyse und Partus. Hier muss aber erwähnt werden, dass es sich um eine relativ schwache Effektstärke handelt und der eigentliche Zusammenhang somit nicht als klinisch relevant zu werten ist.

In der Leitlinie der DGGG von 2019 wird die Empfehlung für eine 48-stündige Tokolyse ausgesprochen. Die Ergebnisse dieser Arbeit untermauern dieses Vorgehen zwar nur indirekt, dennoch bestätigten die recherchierten klinischen Daten, dass eine Veränderung im kindlichen Outcome durch eine Verlängerung der Tokolyse nicht erreicht wird. Zudem müssen die Vorteile einer verkürzten Anwendung der Tokolyse wie Minderung maternaler Nebenwirkungen und Verkürzung des stationären Aufenthalts den hier ermittelten Ergebnissen gegenübergestellt werden. Letztendlich kann daraus die Schlussfolgerung gezogen werden, dass eine geringe Verlängerung des Gestationsalters bei Partus die erheblichen Nebenwirkungen einer Dauertokolyse nicht rechtfertigt, zumal das kindliche Outcome davon unverändert bleibt.

In Bezug auf das Eingangszitat dieser Arbeit („Der einfarbige Sardonyx, mit weißer Linie um die Mitte, heilt das Fließen der Augen, und im Gürtel um den Leib getragen verhindert er die Frühgeburt (wörtl.: die Schlüpfrigkeit der Leibesfrucht)“. (*H. Fischer, Lithotherapie*)) lässt sich sagen, dass in den vergangenen Jahrzehnten ein erheblicher Fortschritt in der Behandlung der drohenden Frühgeburt geleistet wurde. Dennoch ist auch hier die medizinische Forschung sicherlich noch nicht beendet. Zwar ist heute die Behandlung von immer kleineren Frühgeborenen möglich. Gleichwohl ist die Behandlung mit tokolytischen Medikamenten zum Teil noch nicht zufriedenstellend und eine weitere Verlängerung der Schwangerschaft erscheint möglich.

In diesem Zusammenhang stellt diese Arbeit eine statistisch aussagekräftige Kontrolle in Bezug auf das aktuell praktizierte Vorgehen dar. Dies darf auch als ein sinnvoller Beitrag zur medizinischen Forschung gewertet werden.

7. Literaturverzeichnis

Abdelazim, I. A. (2013). "Fetal fibronectin (Quick Check fFN test®) for detection of premature rupture of fetal membranes." Arch Gynecol Obstet **287**(2): 205-210.

Akgul, Y., R. A. Word, L. M. Ensign, Y. Yamaguchi, J. Lydon, J. Hanes and M. Mahendroo (2014). "Hyaluronan in cervical epithelia protects against infection-mediated preterm birth." J Clin Invest **124**(12): 5481-5489.

Alfirevic, Z., D. Devane, G. M. Gyte and A. Cuthbert (2017). "Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour." Cochrane Database Syst Rev **2**(2): Cd006066.

Ali, A. A., A. K. Sayed, L. El Sherif, G. O. Loutfi, A. M. M. Ahmed, H. B. Mohamed, A. T. Anwar, A. S. Taha, R. M. Yahia, A. Elgebaly and M. M. Abdel-Daim (2019). "Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of atosiban versus nifedipine for inhibition of preterm labor." Int J Gynaecol Obstet **145**(2): 139-148.

Ärztezeitung. (2008). "Eltern von Frühchen müssen hohe Kosten schultern." Retrieved 01.05.2022 from <https://www.aerztezeitung.de/Politik/Eltern-von-Fruehchen-muessen-hohe-Kosten-schultern-354677.html>.

Ärztezeitung, A. B. (2017). "Ärztezeitung: Bei der Anzahl der Frühchen sieht Deutschland alt aus." Retrieved 01.05.2022, from <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Bei-der-Anzahl-der-Fruehchen-sieht-Deutschland-alt-aus-298384.html>.

Berghella, V., M. Palacio, A. Ness, Z. Alfirevic, K. H. Nicolaides and G. Saccone (2017). "Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data." Ultrasound Obstet Gynecol **49**(3): 322-329.

Berntsen, S., V. Söderström-Anttila, U. B. Wennerholm, H. Laivuori, A. Loft, N. B. Oldereid, L. B. Romundstad, C. Bergh and A. Pinborg (2019). "The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'" Hum Reprod Update **25**(2): 137-158.

BfArM. (2013). "Rote-Hand-Brief zu kurzwirksamen Beta-Agonisten/Beta-2-Sympathomimetika (SABAs) für geburtshilfliche Indikationen - einschließlich Partusisten® (Fenoterol): Anwendungseinschränkungen." Retrieved 28.09.2022, 2022, from <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2013/rhb-partusisten.html>.

Biggio, J. R., Jr. (2020). "Current Approaches to Risk Assessment and Prevention of Preterm Birth-A Continuing Public Health Crisis." Ochsner J **20**(4): 426-433.

Blencowe, H., S. Cousens, M. Z. Oestergaard, D. Chou, A. B. Moller, R. Narwal, A. Adler, C. Vera Garcia, S. Rohde, L. Say and J. E. Lawn (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.

Coomarasamy, A., E. M. Knox, H. Gee, F. Song and K. S. Khan (2003). "Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials." Bjog **110**(12): 1045-1049.

de Heus, R., B. W. Mol, J. J. Erwich, H. P. van Geijn, W. J. Gyselaers, M. Hanssens, L. Härmak, C. D. van Holsbeke, J. J. Duvekot, F. F. Schobben, H. Wolf and G. H. Visser (2009). "Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study." Bmj **338**: b744.

DGGG. (2006). "Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigem Blasensprung." from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-029_S1_Empfehlungen_zum_Vorgehen_beim_vorzeitigem_Blasensprung_06-2006_06-2011_01.pdf.

DGGG, O., SGGG. (2019). "Prevention and therapy of preterm labour. Guideline of the DGGG, OEGGG, SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/025, February 2019)." Retrieved 29.04.2022, 2022, from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-025l_S2k_Praevention-Therapie_Fruehgeburt_2020-02.pdf.

Dias, T. Z., M. L. Fava, R. Passini Junior, J. G. Cecatti, R. P. Tedesco, G. J. Lajos, P. M. Rehder, M. L. Nomura, P. F. Oliveira and M. L. Costa (2018). "Tocolysis among Women with Preterm Birth: Associated Factors and Outcomes from a Multicenter Study in Brazil." Rev Bras Ginecol Obstet **40**(4): 171-179.

Diemert, A. and P. C. Arck (2020). "Preterm birth: pathogenesis and clinical consequences revisited." Semin Immunopathol **42**(4): 375-376.

Dodd, J. M., C. A. Crowther and P. Middleton (2012). "Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour." Cochrane Database Syst Rev **12**: Cd003927.

Dr. Jens H. Stupin, D. E. u. H. S. S. f. P. M. (2003, 2021). "Meilensteine in der Geschichte der Perinatalen Medizin." from <http://www.saling-stiftung.org/geschichte/perinatale-medizin/>.

EFCNI. (2009/2010). "EU Benchmarking Report 2009/2010: Too little, too late? Why Europe should do more for preterm infants." Retrieved 01.05.2022 from https://www.efcni.org/wp-content/uploads/2018/03/german_translation_of_benchmarking_report.pdf.

Egarter, C. H. and P. Husslein (1992). "Biochemistry of myometrial contractility." Baillieres Clin Obstet Gynaecol **6**(4): 755-769.

Ferguson, J. E., 2nd, D. C. Dyson, R. H. Holbrook, Jr., T. Schutz and D. K. Stevenson (1989). "Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis." Am J Obstet Gynecol **161**(3): 788-795.

Fisk, N. M. and J. Chan (2003). "The case for tocolysis in threatened preterm labour." Bjog **110 Suppl 20**: 98-102.

Frambach, T., T. Müller, S. Freund, S. Engelhardt, M. Sütterlin, M. J. Lohse and J. Dietl (2005). "Self-limitation of intravenous tocolysis with beta2-adrenergic agonists is mediated through receptor G protein uncoupling." J Clin Endocrinol Metab **90**(5): 2882-2887.

Fühner, H. (2012). Lithotherapie: Historische Studien über medizinische Verwendung der Edelsteine, Ulan Press.

Garfield, R. E. and W. L. Maner (2007). "Physiology and electrical activity of uterine contractions." Semin Cell Dev Biol **18**(3): 289-295.

Gash, M. C., P. F. Kandle, I. Murray and M. Varacallo (2022). Physiology, Muscle Contraction. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.

Glover, A. V. and T. A. Manuck (2018). "Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review." Semin Fetal Neonatal Med **23**(2): 126-132.

Goldenberg, R. L., J. F. Culhane, J. D. Iams and R. Romero (2008). "Epidemiology and causes of preterm birth." Lancet **371**(9606): 75-84.

Griese, M. (1999). "Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: state of the art." Eur Respir J **13**(6): 1455-1476.

Guideline, N. (2015, 02 August 2019). "NICE Guideline. Preterm labour and birth 2015." from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.

Guideline, P. (2014). "ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency." Obstet Gynecol **123**(2 Pt 1): 372-379.

Haas, D. M., D. M. Caldwell, P. Kirkpatrick, J. J. McIntosh and N. J. Welton (2012). "Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis." Bmj **345**: e6226.

Haas, D. M., T. F. Imperiale, P. R. Kirkpatrick, R. W. Klein, T. W. Zollinger and A. M. Golichowski (2009). "Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis." Obstet Gynecol **113**(3): 585-594.

Haram, K., J. H. Mortensen and A. L. Wollen (2003). "Preterm delivery: an overview." Acta Obstet Gynecol Scand **82**(8): 687-704.

Hillier, S. L., R. P. Nugent, D. A. Eschenbach, M. A. Krohn, R. S. Gibbs, D. H. Martin, M. F. Cotch, R. Edelman, J. G. Pastorek, 2nd, A. V. Rao and et al. (1995). "Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group." N Engl J Med **333**(26): 1737-1742.

Hösli, I., C. Sperschneider, G. Drack, R. Zimmermann, D. Surbek and O. Irion (2014). "Tocolysis for preterm labor: expert opinion." Arch Gynecol Obstet **289**(4): 903-909.

Howson, C. P., M. V. Kinney, L. McDougall and J. E. Lawn (2013). "Born too soon: preterm birth matters." Reprod Health **10 Suppl 1**(Suppl 1): S1.

Huang, S. X., M. N. Islam, J. O'Neill, Z. Hu, Y. G. Yang, Y. W. Chen, M. Mumau, M. D. Green, G. Vunjak-Novakovic, J. Bhattacharya and H. W. Snoeck (2014). "Efficient generation of lung and airway epithelial cells from human pluripotent stem cells." Nat Biotechnol **32**(1): 84-91.

Huang, X., J. Liu, L. Qi, J. D. Adachi, J. Wu, Z. Li, Q. Meng, G. Li and G. Y. H. Lip (2022). "Birth Weight and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Report From the Large Population-Based UK Biobank Cohort Study." Front Cardiovasc Med **9**: 827491.

Hudalla, H., T. Bruckner, J. Pöschl, T. Strowitzki and R. J. Kuon (2020). "Antenatal exposure to fenoterol is not associated with the development of retinopathy of prematurity in infants born before 32 weeks of gestation." Arch Gynecol Obstet **301**(3): 687-692.

Humberg, A., I. Fortmann, B. Siller, M. V. Kopp, E. Herting, W. Göpel and C. Härtel (2020). "Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate." Semin Immunopathol **42**(4): 451-468.

Jiang, M., M. M. Mishu, D. Lu and X. Yin (2018). "A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth." Taiwan J Obstet Gynecol **57**(6): 814-818.

Kagan, K. O. and J. Sonek (2015). "How to measure cervical length." Ultrasound Obstet Gynecol **45**(3): 358-362.

Kashanian, M., N. Eshraghi, N. Sheikhsari, A. Bordbar and E. Khatami (2018). "Comparison between two doses of betamethasone administration with 12 hours vs. 24 hours intervals on prevention of respiratory distress syndrome: a randomised trial." J Obstet Gynaecol **38**(6): 770-776.

Katz, M., K. Goodyear and R. K. Creasy (1990). "Early signs and symptoms of preterm labor." Am J Obstet Gynecol **162**(5): 1150-1153.

King, J. F., A. Grant, M. J. Keirse and I. Chalmers (1988). "Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials." Br J Obstet Gynaecol **95**(3): 211-222.

Kollée, L. A., P. P. Verloove-Vanhorick, R. A. Verwey, R. Brand and J. H. Ruys (1988). "Maternal and neonatal transport: results of a national collaborative survey of preterm and very low birth weight infants in The Netherlands." Obstet Gynecol **72**(5): 729-732.

Laas, E., S. Deis, B. Haddad and G. Kayem (2012). "[Comparison of the rate of maternal complications of nifedipine and nicardipine in cases of preterm labor:

historical study on two consecutive periods]." J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) **41**(7): 631-637.

Lammers, W. J. (2013). "The electrical activities of the uterus during pregnancy." Reprod Sci **20**(2): 182-189.

Lamont, R. F. (2000). "The pathophysiology of pulmonary oedema with the use of beta-agonists." Bjog **107**(4): 439-444.

Liang, D. K., H. B. Qi, X. Luo, X. Q. Xiao and X. Y. Jia (2014). "Comparative study of placental α -microglobulin-1, insulin-like growth factor binding protein-1 and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes: a randomized controlled trial." J Obstet Gynaecol Res **40**(6): 1555-1560.

Liu, J. M., C. Y. Liu, R. J. Hsu and F. W. Chang (2021). "Preterm Labor Using Tocolysis as a Possible Risk Factor for Postpartum Depression: A 14-Year Population-Based Study in Taiwan." Int J Environ Res Public Health **18**(13).

Lopez Bernal, A. (2007). "The regulation of uterine relaxation." Semin Cell Dev Biol **18**(3): 340-347.

López Bernal, A. (2003). "Mechanisms of labour--biochemical aspects." Bjog **110 Suppl 20**: 39-45.

Lorca, R. A., M. Prabakaran and S. K. England (2014). "Functional insights into modulation of BKCa channel activity to alter myometrial contractility." Front Physiol **5**: 289.

Mahendroo, M. (2012). "Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model." Reproduction **143**(4): 429-438.

Maxey, A. P. and M. L. McCain (2021). "Tools, techniques, and future opportunities for characterizing the mechanobiology of uterine myometrium." Exp Biol Med (Maywood) **246**(9): 1025-1035.

McPherson, C. and J. A. Wambach (2018). "Prevention and Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates." Neonatal Netw **37**(3): 169-177.

Meis, P. J., R. Michielutte, T. J. Peters, H. B. Wells, R. E. Sands, E. C. Coles and K. A. Johns (1995). "Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis." Am J Obstet Gynecol **173**(2): 590-596.

Menon, R. and S. J. Fortunato (2007). "Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes." Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol **21**(3): 467-478.

Moutquin, J. M. (2003). "Classification and heterogeneity of preterm birth." Bjog **110 Suppl 20**: 30-33.

Mwaniki, M. K., M. Atieno, J. E. Lawn and C. R. Newton (2012). "Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review." Lancet **379**(9814): 445-452.

Naik Gaunekar, N., P. Raman, E. Bain and C. A. Crowther (2013). "Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour." Cochrane Database Syst Rev(10): Cd004071.

Nakamura, M., J. Hasegawa, T. Arakaki, S. Hamada, H. Takita, T. Oba, K. Koide, R. Matsuoka and A. Sekizawa (2016). "Comparison of perinatal outcomes between long-term and short-term use of tocolytic agent: a historical cohort study in a single perinatal hospital." J Obstet Gynaecol Res **42**(12): 1680-1685.

Neilson, J. P., H. M. West and T. Dowswell (2014). "Betamimetics for inhibiting preterm labour." Cochrane Database Syst Rev(2): Cd004352.

Nijman, T., G. J. van Baaren, E. van Vliet, M. Kok, W. Gyselaers, M. M. Porath, M. Woiski, M. A. de Boer, K. Bloemenkamp, M. Sueters, A. Franx, B. Mol and M. A. Oudijk (2019). "Cost effectiveness of nifedipine compared with atosiban in the treatment of threatened preterm birth (APOSTEL III trial)." Bjog **126**(7): 875-883.

Nooshin, E., M. Mahdiss, R. Maryam, S. N. Amineh and N. T. Somayyeh (2020). "Prediction of Preterm Delivery by Ultrasound Measurement of Cervical Length and Funneling Changes of the Cervix in Pregnant Women with Preterm Labor at 28-34 weeks of Gestation." J Med Life **13**(4): 536-542.

Nour, N. M. (2012). "Premature delivery and the millennium development goal." Rev Obstet Gynecol **5**(2): 100-105.

O'Reilly, H., S. Johnson, Y. Ni, D. Wolke and N. Marlow (2020). "Neuropsychological Outcomes at 19 Years of Age Following Extremely Preterm Birth." Pediatrics **145**(2).

Olarinoye, A. O., N. O. Olaomo, K. T. Adesina, G. G. Ezeoke and A. P. Aboyegi (2021). "Comparative diagnosis of premature rupture of membrane by nitrazine test, urea, and creatinine estimation." Int J Health Sci (Qassim) **15**(6): 16-22.

Parry, S. and J. F. Strauss, 3rd (1998). "Premature rupture of the fetal membranes." N Engl J Med **338**(10): 663-670.

Pryde, P. G., S. Janeczek and R. Mittendorf (2004). "Risk-benefit effects of tocolytic therapy." Expert Opin Drug Saf **3**(6): 639-654.

Rainer Klinke, H.-C. Pape, A. Kurtz, S. Silbernagl (2009). Physiologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 4. Auflage.

RCOG. (2011). "Preterm Labour, Tocolytic Drugs (Green-top Guideline No. 1B)." Retrieved 12.09., 2022, from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/preterm-labour-and-birth-pdf-1837333576645>.

Read, C. P., R. A. Word, M. A. Ruscheinsky, B. C. Timmons and M. S. Mahendroo (2007). "Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice." Reproduction **134**(2): 327-340.

Roberts, D., J. Brown, N. Medley and S. R. Dalziel (2017). "Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth." Cochrane Database Syst Rev **3**: Cd004454.

Romero, R., S. K. Dey and S. J. Fisher (2014). "Preterm labor: one syndrome, many causes." Science **345**(6198): 760-765.

Roos, C., M. E. Spaanderman, E. Schuit, K. W. Bloemenkamp, A. C. Bolte, J. Cornette, J. J. Duvekot, J. van Eyck, M. T. Franssen, C. J. de Groot, J. H. Kok, A. Kwee, A. Meri n, B. Nij Bijvank, B. C. Opmeer, M. A. Oudijk, M. G. van Pampus, D. N. Papatsonis, M. M. Porath, H. C. Scheepers, S. A. Scherjon, K. M. Sollie, S. M. Vijgen, C. Willekes, B. W. Mol, J. A. van der Post and F. K. Lotgering (2013). "Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial." Jama **309**(1): 41-47.

Schleussner, E., A. M ller, W. Gross, C. K hler, U. M ller, S. Richter and H. J. Seewald (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.

Schneider, H., P.-W. Husslein, K. T. M. Schneider (2011). Die Geburtshilfe, Springer, 4. Auflage .

Seah, J. M., N. M. Kam, L. Wong, C. Tanner, A. Shub, C. Houlihan and E. I. Ekinci (2021). "Risk factors for pregnancy outcomes in Type 1 and Type 2 diabetes." Intern Med J **51**(1): 78-86.

Sebastian, E., C. Bykersma, A. Eggleston, K. E. Eddy, S. T. Chim, R. I. Zahroh, N. Scott, D. Chou, O. T. Oladapo and J. P. Vogel (2022). "Cost-effectiveness of antenatal corticosteroids and tocolytic agents in the management of preterm birth: A systematic review." EClinicalMedicine **49**: 101496.

Simhan, H. N. and S. N. Caritis (2007). "Prevention of preterm delivery." N Engl J Med **357**(5): 477-487.

Staneva, A., F. Bogossian, M. Pritchard and A. Wittkowski (2015). "The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review." Women Birth **28**(3): 179-193.

Stelzl, P., S. Kehl and W. Rath (2019). "Maintenance tocolysis: a reappraisal of clinical evidence." Arch Gynecol Obstet **300**(5): 1189-1199.

Thakur, M. and K. Mahajan (2022). Cervical Incompetence. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.

Thornton, J. G. (2005). "Maintenance tocolysis." Bjog **112 Suppl 1**: 118-121.

Tita, A. T., L. Doherty, J. M. Roberts, L. Myatt, K. J. Leveno, M. W. Varner, R. J. Wapner, J. M. Thorp, Jr., B. M. Mercer, A. Peaceman, S. M. Ramin, M. W. Carpenter, J. Iams, A. Sciscione, M. Harper, J. E. Tolosa, G. R. Saade and Y. Sorokin (2018). "Adverse Maternal and Neonatal Outcomes in Indicated Compared with Spontaneous Preterm Birth in Healthy Nulliparas: A Secondary Analysis of a Randomized Trial." Am J Perinatol **35**(7): 624-631.

Tsoi, E., I. B. Fuchs, S. Rane, L. Geerts and K. H. Nicolaides (2005). "Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes." Ultrasound Obstet Gynecol **25**(4): 353-356.

Tullington, J. E. and N. Blecker (2022). Lower Genitourinary Trauma. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.

Ulmsten, U., K. E. Andersson and L. Wingerup (1980). "Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine." Arch Gynecol **229**(1): 1-5.

Vadillo-Ortega, F., G. González-Avila, E. E. Furth, H. Lei, R. J. Muschel, W. G. Stetler-Stevenson and J. F. Strauss, 3rd (1995). "92-kd type IV collagenase (matrix metalloproteinase-9) activity in human amniochorion increases with labor." Am J Pathol **146**(1): 148-156.

van Vliet, E., G. H. Dijkema, E. Schuit, K. Y. Heida, C. Roos, J. van der Post, E. C. Parry, L. McCowan, D. J. Lyell, Y. Y. El-Sayed, D. B. Carr, A. L. Clark, Z. A. Mahdy, M. Uma, N. C. Sayin, G. F. Varol, B. W. Mol and M. A. Oudijk (2016). "Nifedipine

maintenance tocolysis and perinatal outcome: an individual participant data meta-analysis." Bjog **123**(11): 1753-1760.

van Vliet, E. O. G., T. A. J. Nijman, E. Schuit, K. Y. Heida, B. C. Opmeer, M. Kok, W. Gyselaers, M. M. Porath, M. Woiski, C. J. Bax, K. W. M. Bloemenkamp, H. C. J. Scheepers, Y. Jacquemyn, E. V. Beek, J. J. Duvekot, M. T. M. Franssen, D. N. Papatsonis, J. H. Kok, J. A. M. van der Post, A. Franx, B. W. Mol and M. A. Oudijk (2016). "Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial." Lancet **387**(10033): 2117-2124.

Verli, J., A. Klukovits, Z. Kormányos, J. Hajagos-Tóth, E. Ducza, A. B. Seres, G. Falkay and R. Gáspár (2013). "Uterus-relaxing effect of β 2-agonists in combination with phosphodiesterase inhibitors: studies on pregnant rat in vivo and on pregnant human myometrium in vitro." J Obstet Gynaecol Res **39**(1): 31-39.

Vink, J. and H. Feltovich (2016). "Cervical etiology of spontaneous preterm birth." Semin Fetal Neonatal Med **21**(2): 106-112.

Vogel, J. P., O. T. Oladapo, A. Manu, A. M. Gülmezoglu and R. Bahl (2015). "New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth." Lancet Glob Health **3**(10): e589-590.

Vrachnis, N., F. M. Malamas, S. Sifakis, E. Deligeoroglou and Z. Iliodromiti (2011). "The oxytocin-oxytocin receptor system and its antagonists as tocolytic agents." Int J Endocrinol **2011**: 350546.

Wex, J., M. Connolly and W. Rath (2009). "Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation." BMC Pregnancy Childbirth **9**: 23.

Wray, S. (2007). "Insights into the uterus." Exp Physiol **92**(4): 621-631.

Yadav, S., B. Lee and R. Kamity (2022). Neonatal Respiratory Distress Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.

Yi, S. W., Y. J. Han and H. Ohrr (2013). "Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small-for-gestational-age birth in Korean women." Eur J Clin Nutr **67**(4): 337-342.

Young, R. C. (2007). "Myocytes, myometrium, and uterine contractions." Ann N Y Acad Sci **1101**: 72-84.

8. Danksagung

9. Lebenslauf